

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-228576

(43)公開日 平成11年(1999) 8月24日

(51)Int.Cl.⁶
C 0 7 D 487/04
A 6 1 K 31/55
C 0 7 D 495/14

識別記号
1 4 9
A D Y
A E D

F I
C 0 7 D 487/04
A 6 1 K 31/55
C 0 7 D 495/14
1 4 9
A D Y
A E D
E

審査請求 未請求 請求項の数7 F D (全 85 頁)

(21)出願番号 特願平9-365239

(22)出願日 平成9年(1997)12月18日

(31)優先権主張番号 特願平9-362071

(32)優先日 平9(1997)12月10日

(33)優先権主張国 日本 (J P)

(71)出願人 000004569

日本たばこ産業株式会社
東京都港区虎ノ門二丁目2番1号

(72)発明者 中村 健

大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内

(72)発明者 磯島 裕隆

大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内

(72)発明者 圓橋 潤二

大阪府高槻市紫町1番1号 日本たばこ産業株式会社医薬総合研究所内

(74)代理人 弁理士 大東 輝雄

最終頁に続く

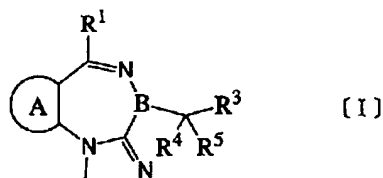
(54)【発明の名称】 アポトーシス抑制剤

(57)【要約】

【課題】 過剰のアポトーシスが原因で起こる疾患、例えばエイズ等の予防及び治療薬を提供する。

【解決手段】 一般式〔I〕

【化1】



(式中、R²¹は置換されてもよいアリール基又は置換されてもよいヘテロアリール基を表し、R³は低級アルキル基、低級アルコキシ基、シクロアルキル基、低級アルキニル基、置換されてもよいアリール基又は置換されてもよいヘテロアリール基等を表し、R⁴は水素原子、水酸基、ハロゲン原子又は低級アルキル基を表し、R⁵は水素原子又はハロゲン原子を表すか、あるいはR⁴とR⁵が一緒になってオキシ基を表し、R²¹は水素原子又は低級アルキル基を表し、環Aはベンゼン環、ピリジン環又

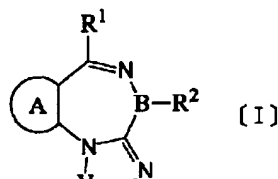
はチオフェン環を表し、Wは窒素原子又はCH基を表す。)で示される化合物若しくはその医薬的に許容される塩を含有してなるアポトーシス抑制剤又は抗ウイルス剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 Fas リガンド産生抑制作用及びTNF- α 産生抑制作用を有する化合物を含有してなるアポトーシス抑制剤であって、該化合物がトリアゼピン又はジアゼピンからなる七員環と2乃至4個の窒素原子を含む五員環との縮合環化合物であることを特徴とするアポトーシス抑制剤。

【請求項2】 一般式〔I〕

【化1】



〔式中、R¹は置換されてもよいアリール基又は置換されてもよいヘテロアリール基を表し；R²は水酸基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基又は

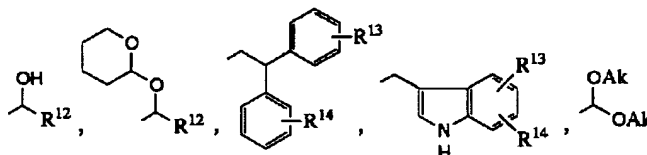
【化2】



〔ここで、R³は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、低級アルキニル基、シアノ基、アシル基、置

換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、 $-CR^6=CR^7R^8$ （ここで、R⁶、R⁷及びR⁸は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は置換されてもよいアリール基を表す。）、 $-CR^9=N-R^{10}$ （ここで、R⁹は水素原子又は低級アルキル基を表し、R¹⁰は低級アルキル基、水酸基又は低級アルコキシ基を表す。）、 $-(CH_2)_j-OR^{11}$ （ここで、R¹¹は低級アルキル基又は置換されてもよいアリール基を表し、jは0又は1乃至5の整数を表す。）、 $-(CH_2)_j-CO_2R^{12}$ （ここで、R¹²は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、アラルキル基又は置換されてもよいヘテロアリール基を表し、jは前記と同様の意味を表す。）、 $-CONR^{25}R^{26}$ （ここで、R²⁵、R²⁶はそれぞれ同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、低級アルコキシ基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基又はR²⁵とR²⁶が一緒になって $-(CH_2)_p-Z-(CH_2)_r-$ （ここで、Zは酸素原子、N-Ak（Akは前記と同様の意味を表す。）又は単結合を表し、p、rは同一又は異なって1乃至3の整数を表す。）を表す。）、 $-CONHNHCHO$

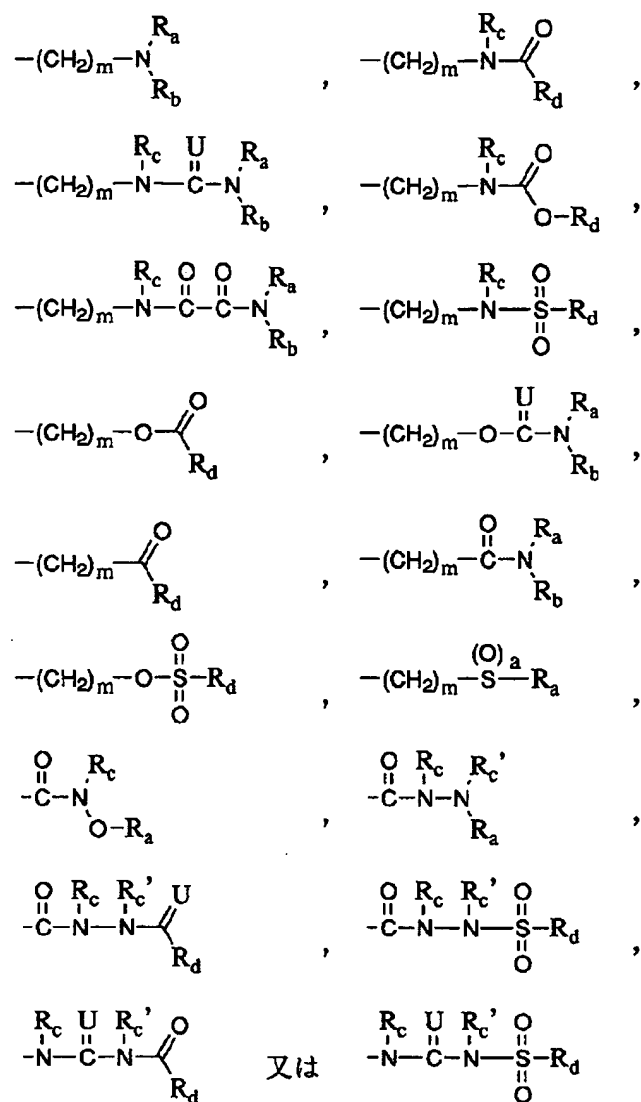
【化3】



（ここで、R¹³及びR¹⁴は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン原子、ニトロ基又はアミノ基を表し、Akは低級アルキル基を表し、R¹²は前記と同様の意味を表す。）又は $-X-Y$ （ここで、Xは $-(CH_2)_k-$ 、 $-CO-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-NH-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-CH_2NHCO-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-(CH_2)_kO-$ 又は $-CH_2S-$ （ここで、kは1乃至4の整数を表す。）を表し、Yはハロゲン原子、

シクロアルキル基、アミノ基、一若しくは二置換アミノ基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基又は $-N_2$ を表す。）を表し、R⁴は水素原子、水酸基、ハロゲン原子又は低級アルキル基を表し、R⁵は水素原子又はハロゲン原子を表すか、あるいはR⁴とR⁵が一緒になってそれらが結合する炭素原子とともにカルボニル基を形成する。〕を表すか、あるいはBがCH基を表すとき、

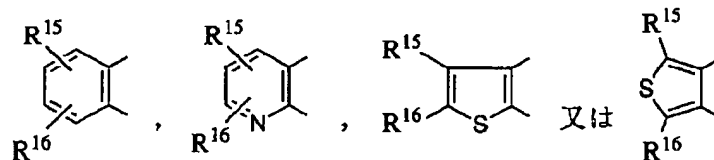
【化4】



(ここで、 R_a , R_b は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基又はアシル基を表し、 R_c , R_c' は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基又はアラルキル基を表し、 R_d は低級アルキル基、低級アルケニル基、低級ア

ルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基又はヘテロアリールアルキル基を表し、 U は酸素原子又は硫黄原子を表し、 a は0, 1又は2を表し、 m は0又は1乃至6の整数を表す。)を表し；環Aは

【化5】

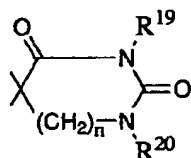


{ここで、 R^{15} , R^{16} は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基(該低級アルキル基はハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、

シアノ基、ニトロ基、アミノ基、一若しくは二置換アミノ基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、一若しくは二置換アミ

ノカルボニル基又はアシルオキシ基により置換されてもよい。)、シクロアルキル基、アラルキル基、低級アルキル基で置換されたアラルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、一若しくは二置換アミノ基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、一若しくは二置換アミノカルボニル基、アシル基又はアシルオキシ基を表す。)を表し; Bは窒素原子又はC-R¹⁷ (ここで、R¹⁷は水素原子又は-CO₂R¹⁸ (ここで、R¹⁸は水素原子、低級アルキル基、置換されてもよいアリール基又はアラルキル基を表す。)を表すか、R²と一緒に becoming 彼らが結合する炭素原子とともに

【化6】



(ここで、R¹⁹は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基又はヘテロアリールアルキル基を表し、R²⁰は水素原子、低級アルキル基又はアラルキル基を表し、nは0又は1を表す。)を表す。)を表し; Vは窒素原子又はC-R²¹ (ここで、R²¹は水素原子又は低級アルキル基を表す。)を表し; Wは窒素原子又はCH基を表す。)で示される化合物又はその医薬的に許容される塩を含有してなるアポトーシス抑制剤。

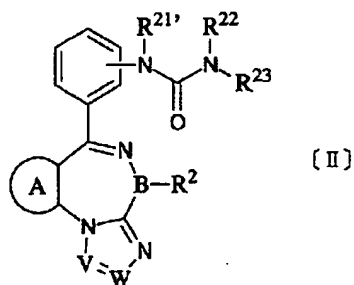
【請求項3】 一般式【I】のうち、Bが窒素原子である化合物又はその医薬的に許容される塩を含有してなる請求項2に記載のアポトーシス抑制剤。

【請求項4】 一般式【I】で示される化合物又はその医薬的に許容される塩を含有してなる抗ウイルス剤。

【請求項5】 ウイルスがHIVである請求項4に記載の抗ウイルス剤。

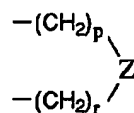
【請求項6】 一般式【II】

【化7】



【式中、R^{21'}は水素原子又は低級アルキル基を表し、R²²、R²³は同一又は異なって水素原子、低級アルキル

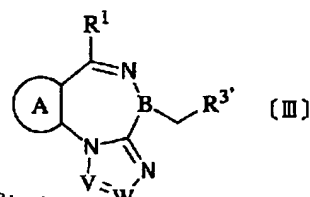
基又はアリール基を表すか、R²²とR²³が一緒になって【化8】



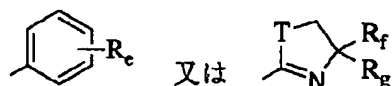
(ここで、Z、p、rはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)を表し; R²、環A、B、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)で示される化合物又はその医薬的に許容される塩。

【請求項7】 一般式【III】

【化9】



【式中、R^{3'}は【化10】



【ここで、R_eはピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イソオキサゾリル基、低級アルキル基で置換されてもよいトリアゾリル基、[1, 3, 4]オキサジアゾリル基、[1, 2, 3]チアジアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、2-オクソイミダゾリル基、ベンズイミダゾリル基、フタルイミド基、マレイミド基又は

【化11】



(ここで、R²⁵、R²⁶はそれぞれ前記と同様の意味を表す。)を表し、R_e、R_gはそれぞれ水素原子を表すか又はR_eとR_gが一緒になってカルボニル基を表し、Tは酸素原子、硫黄原子又はNH基を表す。)で示される化合物又はその医薬的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、トリアゼピン化合物又はジアゼピン化合物を有効成分とするアポトーシス抑制剤、より具体的にはFas拮抗剤及び抗ウイルス剤に関する。本発明はまた、Fas拮抗作用及び抗ウイルス作用を有する新規トリアゼピン化合物に関する。

【0002】

【従来の技術】多細胞生物においては個体発生の過程において多くの細胞が細胞死により除去されている。この細胞死は、あらかじめ決められたプログラムによって起

こっていると推測されている。また、成体においても、一方で細胞分裂により細胞数が増え、他方で細胞死が起こり、全体の細胞数のバランスを保っていると考えられている。ワイリー (Wyllie) らは、死につく細胞の形態を電子顕微鏡で観察し、細胞死を形態学的に二種類、即ちネクロシスとアポトーシスに分類した [Int. Cytol., 68, 251-306 (1980)]。

【0003】ネクロシスの場合には、初期の段階で細胞膜の透過性が増大し、核やミトコンドリアなどの細胞内小器官が膨潤し、やがてライソゾームの破壊が起き、放出した蛋白分解酵素などにより細胞が破壊する。一方、アポトーシスの場合には、ミトコンドリアやライソゾームの構造には大きな変化は認められず、初期の段階で核内で染色体が凝縮し、細胞質も収縮する。同時に核 (DNA) がいくつかの部分に断片化されたり、細胞表面に泡のような構造が生じた後、アポトーシス小体と呼ばれるミニ細胞に分かれることもある。外的原因によって起こる、いわば受動的な死は主としてネクロシスによって起こるのに対し、発生や分化あるいは組織のターンオーバーの過程で見られるあらかじめプログラムされた細胞死はアポトーシスによって起こると考えられている。

【0004】アポトーシスのシグナルを細胞外から伝える物質に腫瘍壊死因子- α (tumornecrosis factor- α ; TNF- α) や Fas リガンド (Fas L) 等の物質が知られている [サイエンス, 267巻, 1449~1456頁 (1995年) [Science, 267(5203), 1449-1456 (1995)]]。Fas L や TNF- α はそれぞれ特異的な受容体である Fas (APO-1, CD95とも呼ばれる)、TNFレセプター1 (TNF-R1, TNFレセプターp55とも呼ばれる)、TNFレセプター2 (TNF-R2, TNFレセプターp75とも呼ばれる) を介してメッセージを伝える。これらの受容体はTNF-Rスーパーファミリーと呼ばれ、いくつかの特異的な構造的特徴を示す。Fas L、TNF- α は三量体のリガンドとして分泌され、受容体に結合すると受容体の三量体形成を促す。そしてその受容体複合体より細胞死のシグナルが核に伝わり、細胞死を誘導する。

【0005】Fas L と TNF- α では細胞死を誘導するまでの時間が異なり、Fas Lの方がTNF- α より速やかに細胞死を誘導する。しかし、これらの細胞死誘導機構は、インターロイキン1 β 変換酵素 (interleukin-1 β converting enzyme; ICE) 又はICE様プロテアーゼがこれらの物質の受容体を介するアポトーシスに共通のエフェクターではないかと考えられている。

【0006】これまで、Fas/Fas Lを介した免疫反応は、ウイルス感染による臓器障害や、肝炎、エイズ等のウイルス性疾患、移植片対宿主病 (GVHD)、自己免疫疾患、潰瘍性大腸炎の発症等に関与していることが指摘されている。又、多様なTNF- α の作用のう

ち、細胞障害活性、抗ウイルス活性、抗寄生虫活性、敗血症ショック、多臓器不全など、ほとんどはp55を介しているといわれている。エイズの場合、CD4陽性T細胞に誘導されるFas/Fas Lを介した細胞死が注目されている。ヒト免疫不全ウイルス (HIV) 感染者の末梢T細胞にFasが強く発現しており、且つ抗Fas抗体に対する感受性が高いことが報告されている [ブラッド, 83巻, 5624~5628頁 (1994年) [Blood, 83, 5624-5628 (1994)]]。又、TNF- α はHIV感染からエイズ発症に伴い血中で増加する [アメリカン ジャーナル オブ メディシン, 85巻, 289~291頁 (1988年) [Am. J. Med., 85, 289-291 (1988)]]。さらに、HIV感染者から分離したリンパ球をTNF- α で刺激するとHIV産生が高まることが示唆されている [ランセット, 1206~1207頁 (1989年) [Lancet, 1206-1207 (1989)]]。

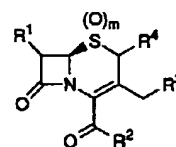
【0007】健常者末梢血には通常1 μ l当たり1000個程のCD4陽性細胞が存在するが、エイズ患者はそれが数個にまで減少してしまい、免疫機構が破綻してしまう。ところが、HIV感染細胞は病態が最も進行したエイズ患者でも、末梢血リンパ球細胞の多くて1%程度、通常は0.01%程度であることが明らかにされている。そこで、CD4陽性T細胞の死の原因として考えられているのはアポトーシスである。

【0008】アメイセン (Ameisen) とカプロン (Capron) はHIV感染が、CD4陽性T細胞の活性化を引き起こし、そのことがCD4陽性細胞のアポトーシスによる死滅を引き起こすのではないかと考えを提唱している。HIV未感染のCD4陽性細胞も、感染細胞から遊離したフリーのgp120蛋白のCD4分子への結合により活性化され、HIV感染なくして死ぬことが考えられる。又、HIV感染患者T細胞アポトーシスはIL-2を添加することによって阻止されるとの報告 [臨床免疫, 第29巻第1号, 78頁] もある。

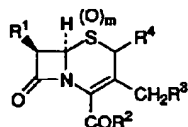
【0009】以上のことから、過剰のアポトーシスを抑制する化合物ができるならば、このような過剰のアポトーシスが原因で起こる疾患、例えばエイズ等のウイルス疾患をはじめとして、ウイルス感染による肝炎等の臓器障害、GVHD、自己免疫疾患、あるいは敗血症ショック、多臓器不全等の疾患の治療に有用であると考えられる。

【0010】アポトーシス抑制活性を有する化合物としては、国際公開WO97/07805号明細書に、一般式

【化12】

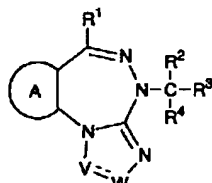


(R^1 は水素、アルコキシ又はハロゲン； R^2 はカルバミル； R^3 、 R^4 は水素、アシルオキシ、アリールチオ、ヘテロ環チオ、スルフィニル、スルホニル又は臭素； m は1又は2を表す。)で示される化合物が記載されており、国際公開WO97/08174号明細書に、一般式【化13】



(R^1 は水素、アルコキシ又はハロゲン； R^2 はアルコキシ又はアリールオキシ； R^3 は水素、アシルオキシ、アリールチオ、ヘテロ環チオ； m は1又は2を表す。)で示される化合物が記載されているが、これらの刊行物、本発明のようなトリアゼピン化合物又はジアゼピン化合物に関する開示はない。

【0011】一方、トリアゼピン化合物としては、国際公開WO96/16062号明細書(特開平8-225546号公報)に、一般式【化14】



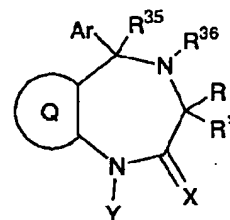
〔式中、 R^1 はアリール又はヘテロアリール； R^2 はH、水酸基、ハロゲン原子又は低級アルキル； R^4 はH又はハロゲン原子、又は R^2 と R^4 はカルボニル基を形成し； R^3 はH、低級アルキル、低級アルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-X-Y$ 〔 X は $-(CH_2)_m-$ 、 $-CO-$ 、 $-COCH_2-$ 、 $-NHCH_2-$ 、 $-CH_2NH-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-$

$(CH_2)_nO-$ 等； Y はハロゲン原子、シクロアルキル、アリール又はヘテロアリール〕等； A はベンゼン環又はチオフェン環を表す。〕で示される化合物が骨粗鬆症治療薬として記載されている。

【0012】又、ある種のトリアゼピン骨格を有する化合物に関して、抗けいれん作用、筋弛緩作用、鎮静、抗不安作用、精神安定作用を有することが報告されている〔米国特許明細書第4144233号、米国特許明細書第5091381号、米国特許明細書第3891666号、米国特許明細書第3880878号〕。

【0013】しかしながら、これらの刊行物には本発明のようなトリアゼピン化合物がアポトーシス抑制作用及び抗ウイルス作用を有することは開示されていないし、後述の一般式〔II〕及び一般式〔III〕で表される本発明化合物は記載されていない。

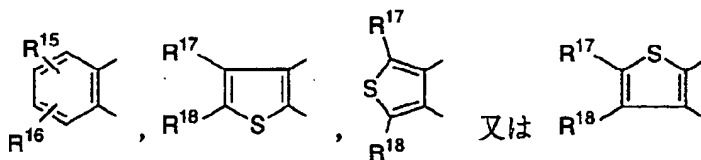
【0014】さらに、ジアゼピン化合物としては、国際公開WO93/07129号明細書(米国特許第5593988号明細書、ヨーロッパ特許638560号明細書)に、一般式【化15】



〔式中、 Ar はアリール又はヘテロアリール； X は酸素原子又は硫黄原子、又は Y と結合して $=N-N=C$

$(R^6)-$ 、 $=N-C(R^5)=C(R^6)-$ 、 $=C(R^5)-N=C(R^6)-$ 、 $=N-O-CO-$ 又は $=N-N(R^5)-CO-$ を形成し；環 Q は

【化16】



を表す。〕で示される化合物が骨粗鬆症治療薬として記載されている。

【0015】又、ある種のトリアゾロジアゼピン化合物が細胞接着阻害作用(特開平7-179417号公報)、PAF拮抗作用(特開平5-86067号公報、特開平2-49787号公報、特開平2-256681号公報)又は冠血管拡張作用(特開昭64-79185号公報)を有することが報告されている。

【0016】しかしながら、これらの刊行物には本発明のようなジアゼピン化合物がアポトーシス抑制作用及び

抗ウイルス作用を有することは開示されていないし、後述の一般式〔II〕及び一般式〔III〕で表される本発明化合物は記載されていない。

【0017】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、新規なアポトーシス抑制薬、例えば抗ウイルス薬、特に抗HIV薬を提供することを目的とする。又本発明は、前記アポトーシス抑制薬の有効成分として有用な新規化合物を提供することを目的とする。さらに本発明は、過剰なアポトーシスに起因する種々の疾患、例えば肝炎等の臓器障

害、GVHD、自己免疫疾患、潰瘍性大腸炎等の予防又は治療方法、並びにウイルス、特にHIVによる疾患の予防又は治療方法を提供することを目的とする。又さらに本発明は、トリアゼピン化合物又はジアゼピン化合物の新規な用途を提供することを目的とする。

【0018】

【課題を解決するための手段】本発明者等は上記課題に鑑み、有用なアポトーシス抑制薬を探索すべく鋭意研究を行った結果、下記一般式〔I〕で示されるトリアゼピン化合物又はジアゼピン化合物が、顕著なアポトーシス抑制作用を有することを見出し、本発明を完成した。

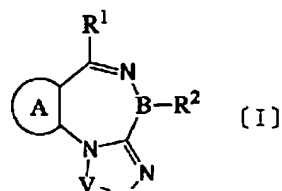
【0019】本発明は、下記一般式〔I〕で示される化合物又はその医薬的に許容される塩を有効成分として含有するアポトーシス抑制薬、例えば抗ウイルス薬、特に抗HIV薬に関する。本発明はまた、前記アポトーシス抑制作用、例えば抗ウイルス作用、特に抗HIV作用を有する新規トリアゼピン化合物に関する。又さらに本発明は、下記一般式〔I〕で示される化合物又はその製薬上許容される塩を投与することからなる過剰なアポトーシスに起因する種々の疾患の予防又は治療方法、又はウイルスによる疾患、特にエイズの予防又は治療方法に関する。

【0020】本発明における下記一般式〔I〕で示される化合物は、後述の試験例からも明らかな通り、優れた Fas リガンド産生抑制作用、Fas リガンド mRNA 上昇抑制作用、TNF- α 産生抑制作用、IFN- γ 産生抑制作用、HIV-1 増殖抑制作用、肝炎抑制作用を有し、しかもアポトーシス阻害作用を有する IL-2 産生に対してはほとんど悪影響しない。よってこれらの化合物はアポトーシスに関与する種々の疾患、例えば HIV 等に対する抗ウイルス剤、あるいは肝炎等の臓器障害治療剤、GVHD 治療剤、自己免疫疾患治療剤、潰瘍性大腸炎治療剤等として有用である。さらに特筆すべきは、本発明化合物はアポトーシス抑制のみならず HIV の増殖を直接抑制することである。より詳しくは、下記(1)～(7)に示す通りである。

【0021】(1) Fas リガンド産生抑制作用及び TNF- α 産生抑制作用を有する化合物を含有してなるアポトーシス抑制剤であって、該化合物がトリアゼピン又はジアゼピンからなる七員環と 2 乃至 4 個の窒素原子を含む五員環との縮合環化合物であることを特徴とするアポトーシス抑制剤。

【0022】(2) 一般式〔I〕

【化17】



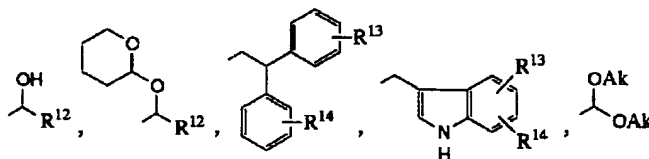
〔式中、R¹は置換されてもよいアリール基又は置換されてもよいヘテロアリール基を表し；R²は水酸基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基又は

【化18】



〔ここで、R³は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、低級アルキニル基、シアノ基、アシル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、-CR⁶=CR⁷R⁸（ここで、R⁶、R⁷及びR⁸は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基又は置換されてもよいアリール基を表す。）、-CR⁹=N-R¹⁰（ここで、R⁹は水素原子又は低級アルキル基を表し、R¹⁰は低級アルキル基、水酸基又は低級アルコキシ基を表す。）、-(CH₂)_j-OR¹¹（ここで、R¹¹は低級アルキル基又は置換されてもよいアリール基を表し、jは0又は1乃至5の整数を表す。）、-(CH₂)_j-CO₂R¹²（ここで、R¹²は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、置換されてもよいアリール基、アラルキル基又は置換されてもよいヘテロアリール基を表し、jは前記と同様の意味を表す。）、-CONR²⁵R²⁶（ここで、R²⁵、R²⁶はそれぞれ同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、低級アルコキシ基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基又はR²⁵とR²⁶が一緒になって-(CH₂)_p-Z-(CH₂)_r-（ここで、Zは酸素原子、N-Ak（Akは前記と同様の意味を表す。）又は単結合を表し、p、rは同一又は異なって1乃至3の整数を表す。）を表す。）を表す。）、-CONHNHCHO

【化19】



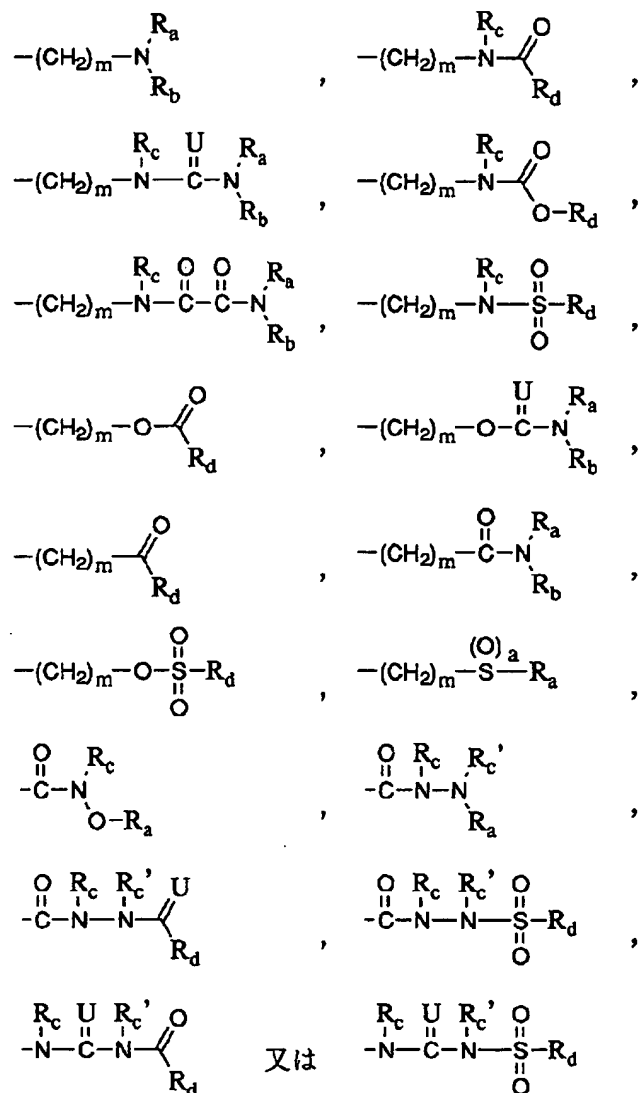
（ここで、R¹³及びR¹⁴は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ハロゲン

原子、ニトロ基又はアミノ基を表し、Akは低級アルキル基を表し、R¹⁵は前記と同様の意味を表す。）又は-X

—Y (ここで、Xは—(CH₂)_k—, —CO—, —COCH₂—, —NH—, —NHCH₂—, —CH₂NH—, —CH₂NHCO—, —OCH₂—, —(CH₂)_kO— 又は —CH₂S— (ここで、kは1乃至4の整数を表す。))を表し、Yはハロゲン原子、シクロアルキル基、アミノ基、一若しくは二置換アミノ基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘ

テロアリール基又は—N₂を表す。)を表し、R⁴は水素原子、水酸基、ハロゲン原子又は低級アルキル基を表し、R⁵は水素原子又はハロゲン原子を表すか、あるいはR⁴とR⁵が一緒になってそれらが結合する炭素原子とともにカルボニル基を形成する。]を表すか、あるいはBがCH基を表すとき、

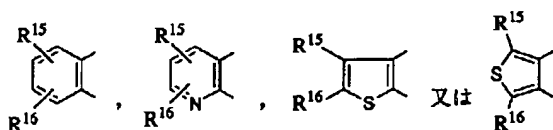
【化20】



(ここで、R_a, R_bは同一又は異なって水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基、ヘテロアリールアルキル基又はアシル基を表し、R_c, R_{c'}は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基又はアラルキル基を表し、R_dは低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換されてもよいアリール基、置

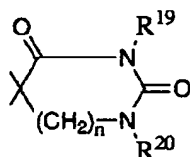
換されてもよいヘテロアリール基又はヘテロアリールアルキル基を表し、Uは酸素原子又は硫黄原子を表し、aは0, 1又は2を表し、mは0又は1乃至6の整数を表す。)を表し；環Aは

【化21】



{ここで、 R^{15} 、 R^{16} は同一又は異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基（該低級アルキル基はハロゲン原子、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、一若しくは二置換アミノ基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、一若しくは二置換アミノカルボニル基又はアシルオキシ基により置換されてもよい。）、シクロアルキル基、アラルキル基、低級アルキル基で置換されたアラルキル基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、水酸基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、一若しくは二置換アミノ基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、一若しくは二置換アミノカルボニル基、アシル基又はアシルオキシ基を表す。}を表し；Bは窒素原子又は $C-R^{17}$ （ここで、 R^{17} は水素原子又は $-CO_2R^{18}$ （ここで、 R^{18} は水素原子、低級アルキル基、置換されてもよいアリール基又はアラルキル基を表す。）を表すか、 R^2 と一緒に becoming してそれらが結合する炭素原子とともに

【化22】



(ここで、 R^{19} は水素原子、低級アルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アラルキル基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基又はヘテロアリールアルキル基を表し、 R^{20} は水素原子、低級アルキル基又はアラルキル基を表し、 n は0又は1を表す。)を表す。}を表し；Vは窒素原子又は $C-R^{21}$ （ここで、 R^{21} は水素原子又は低級アルキル基を表す。）を表し；Wは窒素原子又はCH基を表す。}で示される化合物又はその医薬的に許容される塩を含有してなるアポトーシス抑制剤。

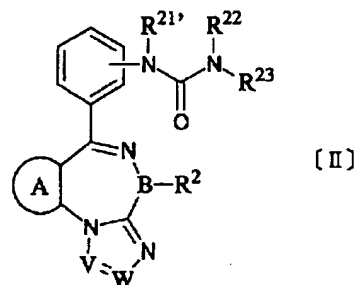
【0023】(3) 一般式【I】のうち、Bが窒素原子である化合物又はその医薬的に許容される塩を含有してなる上記(2)に記載のアポトーシス抑制剤。

【0024】(4) 一般式【I】で示される化合物又はその医薬的に許容される塩を含有してなる抗ウイルス剤。

【0025】(5) ウイルスがHIVである上記(4)に記載の抗ウイルス剤。

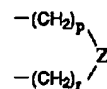
【0026】(6) 一般式【II】

【化23】



【式中、 $R^{21'}$ は水素原子又は低級アルキル基を表し、 R^{22} 、 R^{23} は同一又は異なって水素原子、低級アルキル基又はアリール基を表すか、 R^{22} と R^{23} が一緒になって

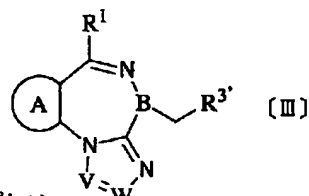
【化24】



(ここで、Z、p、rはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)を表し； R^2 、環A、B、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)で示される化合物又はその医薬的に許容される塩。

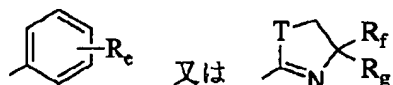
【0027】(7) 一般式【III】

【化25】



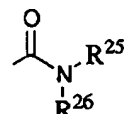
【式中、 $R^{3'}$ は

【化26】



【ここで、 R_6 はピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イソオキサゾリル基、低級アルキル基で置換されてもよいトリアゾリル基、[1, 3, 4]オキサジアゾリル基、[1, 2, 3]チアジアゾリル基、イミダゾリル基、オキサゾリル基、2-オキソイミダゾリル基、ベンズイミダゾリル基、フタルイミド基、マレイミド基又は

【化27】



(ここで、 R^{25} 、 R^{26} はそれぞれ前記と同様の意味を表す。)を表し、 R_f 、 R_g はそれぞれ水素原子を表すか又は R_f と R_g が一緒になってカルボニル基を表し、Tは酸素原子、硫黄原子又はNH基を表す。)で示

される化合物又はその医薬的に許容される塩。

【0028】本明細書において使用する各置換基の定義は次の通りである。「アリール基」とは、炭素数6乃至12個のフェニル基、ナフチル基又はビフェニル基を表し、好ましくはフェニル基である。

【0029】「置換されてもよいアリール基」とは、上記「アリール基」で示したものの環上に1乃至3個の置換基を有してもよいものを表す。その置換基としてはハロゲン原子、低級アルキル基、ハロアルキル基、アラキル基、水酸基、低級アルコキシ基、メチレンジオキシ基、ハロアルキルオキシ基、アラキルオキシ基、低級アルキルチオ基、シアノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基、ニトロ基、アミノ基、一若しくは二置換アミノ基、カルバモイル基、一若しくは二置換アミノカルボニル基、イミド基、低級アルキルスルホニル基、環状アミノスルホニル基、アミジノ基、アシルオキシ基、ジアルキルアミノアルコキシ基、ジアルキルアミノメチルイミノ基（例えば $-N=CH-NMe_2$ 等。）、ピロリル基、2-オキソオキサゾリジニル基、ジヒドロイミダゾリル基、イミダゾリル基、2-メルカプトイミダゾリル基、ピラゾリル基、ジヒドロオキサゾリル基、イソオキサゾリル基、トリアゾリル基、アルキルトリアゾリル基、オキサジアゾリル基、テトラゾリル基、アルキルテトラゾリル基、ベンズイミダゾリル基又はウレイド基等が挙げられる。又、同時に二種類以上で置換されてもよいが、好ましくは一置換であり、置換位置については化学的に許容されるならば特に制限されるものではない。

【0030】置換基として好ましくはハロゲン原子、低級アルキル基、ハロアルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、メチレンジオキシ基、ハロアルキルオキシ基、アラキルオキシ基、低級アルキルチオ基、シアノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基、ニトロ基、アミノ基、一若しくは二置換アミノ基（特に低級アルキルで置換されたアミノ基、アシルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、N-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノ基、N-アルキル-N-アシルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基又はビス低級アルキルスルホニルアミノ基。）、カルバモイル基、一若しくは二置換アミノカルボニル基（特に低級アルキルで置換されたアミノカルボニル基、N-アルキル-N-アルコキシアミノカルボニル基、環状アミノカルボニル基又はヒドラジノカルボニル基。）、イミド基、アルキルスルホニル基、環状アミノスルホニル基、アミジノ基、ジアルキルアミノアルコキシ基、 $-N=CH-NMe_2$ 、1-ピロリル基、2-オキソ-1-オキサゾリジニル基、1-イミダゾリル基、2-イミダゾリル基、4,5-ジヒドロ-2-イミダゾリル基、2-メルカプト-1-イミダゾリル基、3-ピラゾリル基、4,5-ジヒドロ-2-オキサゾリル基、5-イソオキサゾ

リル基、3-トリアゾリル基、5-メチル-3-トリアゾリル基、1,3,4-オキサジアゾリル基、テトラゾリル基、アルキルテトラゾリル基、2-ベンズイミダゾリル基又はウレイド基等である。

【0031】置換基として特に好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、メトキシ基、メチレンジオキシ基、メチルチオ基、シアノ基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ニトロ基、N-アセチル-N-メチルアミノ基、メチルアミノカルボニル基、プロピルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、ジプロピルアミノカルボニル基、アゼチジニルカルボニル基、ピロリジニルカルボニル基、ヒドラジノカルボニル基、メチルスルホニル基、ピロリジニルスルホニル基、アミジノ基、2-オキソ-1-オキサゾリジニル基、2-イミダゾリル基、4,5-ジヒドロ-2-イミダゾリル基、4,5-ジヒドロ-2-オキサゾリル基、3-トリアゾリル基、5-メチル-3-トリアゾリル基、1,3,4-オキサジアゾリル基、3-エチル-1-ウレイド基、3,3-ジメチル-1-ウレイド基、3,3-ジエチル-1-ウレイド基、3-メチル-3-フェニル-1-ウレイド基、ピロリジニルカルボニルアミノ基又はモルホリノカルボニルアミノ基等である。

【0032】 R^1 における置換されてもよいアリール基の置換基として好ましくはハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、一若しくは二置換アミノ基（特にアルコキシカルボニルアミノ基。）、又はウレイド基等であり、 R^2 における置換されてもよいアリール基の置換基として好ましくはハロゲン原子、低級アルキル基、ハロアルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、メチレンジオキシ基、ハロアルキルオキシ基、アラキルオキシ基、低級アルキルチオ基、シアノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基、ニトロ基、アミノ基、一若しくは二置換アミノ基（特に低級アルキルで置換されたアミノ基、アシルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、N-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノ基、N-アルキル-N-アシルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基又はビス低級アルキルスルホニルアミノ基。）、カルバモイル基、一若しくは二置換アミノカルボニル基（特に低級アルキルで置換されたアミノカルボニル基、N-アルキル-N-アルコキシアミノカルボニル基、環状アミノカルボニル基又はヒドラジノカルボニル基。）、イミド基、アルキルスルホニル基、環状アミノスルホニル基、アミジノ基、ジアルキルアミノアルコキシ基、 $-N=CH-NMe_2$ 、1-ピロリル基、2-オキソ-1-オキサゾリジニル基、1-イミダゾリル基、2-イミダゾリル基、4,5-ジヒドロ-2-イミダゾリル基、2-メルカ

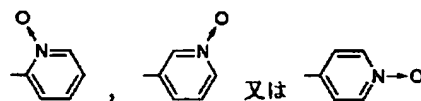
ト-1-イミダゾリル基、3-ピラゾリル基、4, 5-ジヒドロ-2-オキサゾリル基、5-イソオキサゾリル基、3-トリアゾリル基、5-アルキル-3-トリアゾリル基、1, 3, 4-オキサジアゾリル基、テトラゾリル基、アルキルテトラゾリル基又は2-ベンズイミダゾリル基等である。

【0033】 R^1 における置換されてもよいアリール基の置換基として特に好ましくは塩素原子、臭素原子、メチル基、メトキシ基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、tert-ブトキシカルボニルアミノ基、3-エチル-1-ウレイド基、3, 3-ジメチル-1-ウレイド基、3, 3-ジエチル-1-ウレイド基、3-メチル-3-フェニル-1-ウレイド基、ピロリジニルカルボニルアミノ基又はホルホリノカルボニルアミノ基等であり、 R^3 における置換されてもよいアリール基の置換基として特に好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、メチル基、tert-ブチル基、トリフルオロメチル基、水酸基、メトキシ基、エトキシ基、メチレンジオキシ基、トリフルオロメトキシ基、ベンジルオキシ基、メチルチオ基、シアノ基、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、アセチル基、ニトロ基、アミノ基、ジメチルアミノ基、ホルミルアミノ基、アセチルアミノ基、メトキシカルボニルアミノ基、N-メトキシカルボニル-N-メチルアミノ基、N-アセチル-N-メチルアミノ基、メタンスルホニルアミノ基、ビスメタンスルホニルアミノ基、カルバモイル基、メチルアミノカルボニル基、プロピルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基、ジプロピルアミノカルボニル基、N-メトキシ-N-メチルアミノカルボニル基、アゼチジニルカルボニル基、ピロリジニルカルボニル基、4-メチルピペラジニルカルボニル基、ヒドラジノカルボニル基、スクシンイミド基、マレインイミド基、フタルイミド基、メチルスルホニル基、ピロリジニルスルホニル基、アミジノ基、2-ジメチルアミノエトキシ基、 $-N=CH-NMe_2$ 、1-ピロリル基、2-オキソ-1-オキサゾリジニル基、1-イミダゾリル基、2-イミダゾリル基、4, 5-ジヒドロ-2-イミダゾリル基、2-メルカプト-1-イミダゾリル基、3-ピラゾリル基、5-イソオキサゾリル基、5-メチル-3-トリアゾリル基、1, 3, 4-オキサジアゾリル基、テトラゾリル基、1-メチルテトラゾリル基、2-メチルテトラゾリル基又は2-ベンズイミダゾリル基等である。

【0034】「ヘテロアリール基」とは、ヘテロ原子として窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を少なくとも1個環内に含む5員乃至6員の不飽和環を表し、縮合環であってもよく、一部飽和されていてもよい。例えばピリジル基、ピリジン-1-オキシド基、チエニル基、チアゾリル基、イソオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ト

リアゾリル基、インドリル基、キノリル基、フリル基、ベンゾフリル基、1H-ベンズイミダゾール-2-イル基又は2-ベンゾチアゾリル基等が挙げられる。好ましくはピリジル基、ピリジン-1-オキシド基、チエニル基、チアゾリル基、イソオキサゾリル基、インドリル基等である。

【0035】「ピリジン-1-オキシド基」とは、
【化28】



を表す。

【0036】「置換されてもよいヘテロアリール基」とは、上記「ヘテロアリール基」で示したものの環上に1乃至3個の置換基を有していてもよいものを表す。その置換基としてはハロゲン原子、低級アルキル基、ハロアルキル基、アラルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、メチレンジオキシ基、ハロアルキルオキシ基、アラルキルオキシ基、低級アルキルチオ基、シアノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基、ニトロ基、アミノ基、一若しくは二置換アミノ基、カルバモイル基、一若しくは二置換アミノカルボニル基、イミド基、低級アルキルスルホニル基、環状アミノスルホニル基、アミジノ基、アシルオキシ基、ジアルキルアミノアルコキシ基、ピロリル基、2-オキソオキサゾリジニル基、ジヒドロイミダゾリル基、イミダゾリル基、2-メルカプトイミダゾリル基、ピラゾリル基、ジヒドロオキサゾリル基、イソオキサゾリル基、トリアゾリル基、オキサジアゾリル基、テトラゾリル基、アルキルテトラゾリル基、ベンズイミダゾリル基又はウレイド基等が挙げられる。又、同時に二種類以上で置換されてもよいが、好ましくは一置換であり、置換位置については化学的に許容されるならば特に制限されるものではない。

【0037】置換基として好ましくは、ハロゲン原子、低級アルキル基、ハロアルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、ハロアルキルオキシ基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、一若しくは二置換アミノ基及びアシルオキシ基等である。

【0038】ヘテロアリール基がピリジル基又はチエニル基の場合、置換基として特に好ましくはフッ素原子、塩素原子、メチル基、水酸基、メトキシ基、シアノ基、ニトロ基又はアミノ基等であり、ヘテロアリール基がイソオキサゾリル基又はチアゾリル基の場合、置換基として特に好ましくは塩素原子若しくはメチル基等である。

【0039】「ハロゲン原子」とは、塩素、臭素、フッ素又はヨウ素であり、好ましくは塩素又は臭素である。

【0040】「低級アルキル基」とは、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキル基を表し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル

基、イソブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、tert-ペンチル基又はヘキシル基等であり、好ましくは炭素数1乃至4個のメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基又はtert-ブチル基等である。

【0041】「ハロアルキル基」とは、前記「低級アルキル基」で示したものが、前記「ハロゲン原子」で示したもので置換されたものを表し、例えばフルオロメチル基、クロロメチル基、ブロモメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、トリフルオロエチル基、トリクロロエチル基、ペンタフルオロプロピル基又はクロロブチル基等であり、好ましくはフルオロメチル基、クロロメチル基、ブロモメチル基、トリフルオロメチル基又はトリクロロメチル基等である。

【0042】「シクロアルキル基」とは、炭素数3乃至10個の環状アルキル部分を有するアルキル基を表し、例えばシクロプロピル基、2, 3-ジメチルシクロプロピル基、シクロブチル基、3-メチルシクロブチル基、シクロペンチル基、3, 4-ジメチルシクロペンチル基、シクロヘキシル基、4-メチルシクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、ノルボルニル基、アダマンチル基、ビスクロ[3. 3. 0]オクタン-1-イル基又はビスクロ[3. 3. 1]ノナン-9-イル基等である。好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基又はシクロヘキシル基等である。

【0043】「シクロアルキルアルキル基」とは、前記「低級アルキル基」で示したものが、前記「シクロアルキル基」で示したもので置換されたものを表し、例えばシクロプロピルメチル基、2, 3-ジメチルシクロプロピルメチル基、シクロブチルメチル基、3-メチルシクロブチルメチル基、シクロペンチルメチル基、3, 4-ジメチルシクロペンチルメチル基、シクロヘキシルメチル基、4-メチルシクロヘキシルメチル基、シクロヘプチルメチル基、シクロオクチルメチル基、2-シクロヘキシルエチル基、3-シクロヘキシルプロピル基、ノルボルニルメチル基、1-アダマンチルメチル基、ビスクロ[3. 3. 0]オクタン-1-イルメチル基、ビスクロ[3. 3. 1]ノナン-9-イルメチル基等である。

【0044】「アラルキル基」とは、アリール部が前記「アリール基」で示したものであり、アルキル部が前記「低級アルキル基」で示したものであるアリールアルキル基を表し、例えばベンジル基、フェニル基、フェニルプロピル基、フェニルブチル基又はフェニルヘキシル基等が挙げられ、アリール基上にはハロゲン原子、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、ハロアルキル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アシルオキシ基等から選ばれる1乃至3個の置換基を有してもよい。又、同時に二種類以上で置換されてもよいが、好ましくは一置換であり、置換位置については化学的に許容され

るならば特に制限されるものではない。

【0045】好ましくはフェニル基又は置換基としてハロゲン原子、低級アルキル基、ハロアルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基若しくはアミノ基等を有するフェニル基及びアルキル部が炭素数1乃至4個のアルキル基を有するアラルキル基である。

【0046】「低級アルキル基で置換されたアラルキル基」とは、上記「アラルキル基」で示したものが上記「低級アルキル基」で示したもので置換されたものを表し、例えば4-メチルベンジル基、4-エチルベンジル基、4-プロピルベンジル基、4-イソプロピルベンジル基、4-メチルフェニルエチル基、4-エチルフェニルエチル基又は4-プロピルフェニルエチル基等であり、好ましくは4-メチルベンジル基、4-エチルベンジル基又は4-イソプロピルベンジル基等である。

【0047】「ヘテロアリールアルキル基」とは、前記「低級アルキル基」で示したものが、前記「ヘテロアリール基」で置換されたものを表し、該ヘテロアリール基はハロゲン原子、低級アルキル基、トリフルオロメチル基、水酸基、低級アルコキシ基、シアノ基、ニトロ基及びアミノ基から選ばれる1乃至3個の置換基を有していてもよく、環を構成するヘテロ原子が窒素、酸素あるいは硫黄等であるものである。又、アルキル部の炭素数が1乃至4個、好ましくは1乃至2個である。例えばピリジルメチル基（2-ピリジルメチル基、3-ピリジルメチル基又は4-ピリジルメチル基）、キノリルメチル基（2-キノリルメチル基又は3-キノリルメチル基等）、インドリルメチル基（2-インドリルメチル基又は3-インドリルメチル基等）、チエニルメチル基（2-チエニルメチル基又は3-チエニルメチル基）、フリルメチル基（2-フリルメチル基又は3-フリルメチル基）、ベンゾフリルメチル基（2-ベンゾフリルメチル基又は3-ベンゾフリルメチル基等）、1H-ベンゾイミダゾール-2-イルメチル基、2-ベンゾチアゾリルメチル基、2-（2-チエニル）エチル基、2-（2-フリル）エチル基等である。

【0048】「低級アルケニル基」とは、炭素数2乃至6個のアルケニル基を表し、例えばエテニル基、1-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、2-メチル-1-プロペニル基、1-ペンテニル基、2-ペンテニル基、3-ペンテニル基、2-メチル-1-ブテニル基、3-メチル-1-ブテニル基、1-ヘキセニル基、2-ヘキセニル基、3-ヘキセニル基、4-ヘキセニル基、5-ヘキセニル基、2-メチル-1-ペンテニル基、3-メチル-1-ペンテニル基、4-メチル-1-ペンテニル基、2, 3-ジメチル-1-ブテニル基又は3, 3-ジメチル-1-ブテニル基等であり、好ましくは炭素数2乃至4個のエテニル基、1-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基又は2-メチル-1-プロペニル基等であ

る。

【0049】「低級アルキニル基」とは、炭素数2乃至6個のアルキニル基を表し、例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、1-ペンチニル基、2-ペンチニル基、3-ペンチニル基、3-メチル-1-ブチニル基、1-ヘキシニル基、2-ヘキシニル基、3-ヘキシニル基、4-ヘキシニル基、5-ヘキシニル基、3-メチル-1-ペンチニル基、4-メチル-1-ペンチニル基又は3, 3-ジメチル-1-ブチニル基等であり、好ましくは炭素数2乃至4個のエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基又は3-ブチニル基等である。

【0050】「低級アルコキシ基」とは、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルコキシ基を表し、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基又はヘキシルオキシ基等であり、好ましくは炭素数1乃至4個のメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基又はtert-ブトキシ基等である。

【0051】「アラルキルオキシ基」とは、アリアル部が前記「アリアル基」で示したものであり、アルコキシ部が前記「低級アルコキシ基」で示したものであるアリアルアルコキシ基を表し、例えばベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、フェニルプロポキシ基、フェニルブトキシ基又はフェニルヘキシルオキシ基等が挙げられ、アリアル基上にはハロゲン原子、低級アルキル基、水酸基、低級アルコキシ基、ハロアルキル基、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、アシルオキシ基等から選ばれる1乃至3個の置換基を有してもよい。又、同時に二種類以上で置換されてもよいが、好ましくは一置換であり、置換位置については化学的に許容されるならば特に制限されるものではない。

【0052】「低級アルキルチオ基」とは、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖アルキルチオ基を表し、例えばメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、tert-ペンチルチオ基又はヘキシルチオ基等であり、好ましくは炭素数1乃至4個のメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基又はtert-ブチルチオ基等である。特に好ましくはメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基又はブチルチオ基等である。

【0053】「低級アルコキシカルボニル基」とは、低級アルコキシ部が前記「低級アルコキシ基」で示したものを表し、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブトキシカルボニル基又はtert-ブトキシカルボニル基等であ

る。好ましくはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基又はプロポキシカルボニル基等である。

【0054】「アラルキルオキシカルボニル基」とは、アラルキル部が前記「アラルキル基」で示したものを表し、ベンジルオキシカルボニル基、2-フェニルエトキシカルボニル基又は3-フェニルプロポキシカルボニル基等であり、置換基としてハロゲン原子、ニトロ基、アルキル基、アルコキシ基又はトリフルオロメチル基等を有してもよい。

【0055】「アシル基」とは、ホルミル基；アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基若しくはピバロイル基等の炭素数2乃至6個のアルカノイル基；又は、アリアル基に1乃至3個の置換基を有してもよいベンゾイル基、4-クロロベンゾイル基、4-メチルベンゾイル若しくは4-メトキシベンゾイル基等のアロイル基である。好ましくはホルミル基、アセチル基、ピバロイル基又はベンゾイル基等である。

【0056】「低級アルキルスルホニル基」とは、前記「低級アルキル基」で示したもので置換されたスルホニル基を表し、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基又はプロピルスルホニル基等である。

【0057】「一若しくは二置換アミノ基」とは、低級アルキルで置換されたアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アシルアミノ基、N-アルキル-N-アルコキシアミノ基、N-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノ基、N-アルキル-N-アシルアミノ基、低級アルキルスルホニルアミノ基、ビス低級アルキルスルホニルアミノ基又は環状アミノ基等である。

【0058】「低級アルキル基で置換されたアミノ基」とは、前記「低級アルキル基」で示したもので一又は二置換されたアミノ基を表し、例えばメチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基又はジプロピルアミノ基等である。好ましくはメチルアミノ基、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基又はジエチルアミノ基等である。

【0059】「アルコキシカルボニルアミノ基」とは、前記「アルコキシ基」で示したもので置換されたアミノ基を表し、例えばメトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基、プロピルオキシカルボニルアミノ基、イソプロピルオキシカルボニルアミノ基又はtert-ブトキシカルボニルアミノ基等である。

【0060】「アシルアミノ基」とは、前記「アシル基」で示したもので置換されたアミノ基を表し、ホルミルアミノ基；アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基若しくはピバロイルアミノ基等の炭素数2乃至6個のアルカノイルアミノ基；又はアリアル基上に1乃至3個の置換基を有してもよいベンゾイルアミノ基、4-クロロベンゾイルアミノ基若しくは4-メチルベンゾイルアミノ基等のアロイルアミノ基である。好ましくはホルミルアミノ基、アセチルアミノ基又はベンゾイルアミノ基等

である。

【0061】「N-アルキル-N-アルコキシアミノ基」とは、前記「低級アルキル基」で示したものと及び前記「低級アルコキシ基」で示したもので置換されたアミノ基を表し、例えばN-メトキシ-N-メチルアミノ基、N-エチル-N-メトキシアミノ基、N-エトキシ-N-メチルアミノ基、N-エトキシ-N-エチルアミノ基等である。

【0062】「N-アルキル-N-アルコシカルボニアミノ基」とは、前記「低級アルキル基」で示したものと及び前記「低級アルコシカルボニル基」で示したもので置換されたアミノ基を表し、例えばN-メトキシカルボニル-N-メチルアミノ基、N-エチル-N-メトキシカルボニアミノ基、N-エトキシカルボニル-N-メチルアミノ基、N-エトキシカルボニル-N-エチルアミノ基等である。

【0063】「N-アルキル-N-アシルアミノ基」とは、前記「低級アルキル基」で示したものと及び前記「低級アシル基」で示したもので置換されたアミノ基を表し、例えばN-ホルミル-N-メチルアミノ基、N-ホルミル-N-メチルアミノ基、N-アセチル-N-メチルアミノ基、N-アセチル-N-エチルアミノ基、N-アセチル-N-ベンゾイルアミノ基等である。

【0064】「低級アルキルスルホニルアミノ基」とは、前記「低級アルキルスルホニル基」で示したもので置換されたアミノ基を表し、例えばメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基又はプロピルスルホニルアミノ基等である。

【0065】「ビス低級アルキルスルホニルアミノ基」とは、前記「低級アルキルスルホニル基」で示したもので二置換されたアミノ基を表し、例えばビス（メチルスルホニル）アミノ基又はビス（エチルスルホニル）アミノ基等である。

【0066】「環状アミノ基」とは、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジノ基、さらにヘテロ原子として酸素、硫黄、窒素原子を有するモルホリノ基、チオモルホリノ基又はピペラジニル基等が挙げられ、ピペラジニル基の4位窒素原子には低級アルキル基又はアラルキル基等が置換してもよい。

【0067】「一若しくは二置換アミノカルボニル基」とは、低級アルキルで置換されたアミノカルボニル基、N-アルキル-N-アルコキシアミノカルボニル基、環状アミノカルボニル基又はヒドラジノカルボニル基等である。

【0068】「低級アルキル基で置換されたアミノカルボニル基」とは、前記「低級アルキル基」で示したもので一又は二置換されたアミノカルボニル基を表し、例えばメチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、プロピルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基、ジエチルアミノカルボニル基又はジプロピル

アミノカルボニル基等である。好ましくはメチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基又はジエチルアミノカルボニル基等である。

【0069】「N-アルキル-N-アルコキシアミノカルボニル基」とは、前記「低級アルキル基」で示したものと及び前記「低級アルコキシ基」で示したもので置換されたアミノカルボニル基を表し、例えばN-メトキシ-N-メチルアミノカルボニル基、N-エチル-N-メトキシアミノカルボニル基、N-エトキシ-N-エチルアミノカルボニル基、N-エトキシ-N-エチルアミノカルボニル基等である。

【0070】「環状アミノカルボニル基」とは、環状アミノ部が前記「環状アミノ基」で示したものを表し、例えばアゼチジニルカルボニル基、ピロリジニルカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、モルホリノカルボニル基、チオモルホリノカルボニル基、ピペラジニルカルボニル基又は4-メチル-1-ピペラジニルカルボニル基等である。好ましくはピロリジニルカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、モルホリノカルボニル基又はピペラジニルカルボニル基である。

【0071】「環状アミノスルホニル基」とは、前記「環状アミノ基」で示したもので置換されたスルホニル基を表し、例えばアゼチジニルスルホニル基、ピロリジニルスルホニル基又はピペリジノスルホニル基等である。

【0072】「イミド基」とは、スクシンイミド基、マレインイミド基又はフタルイミド基等を表す。

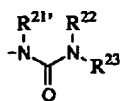
【0073】「アシルオキシ基」とは、ホルミルオキシ基；アセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ブチリルオキシ基若しくはピバロイルオキシ基等の炭素数2乃至6個のアルカノイルオキシ基；又は、アリール基に一乃至三個の置換基を有してもよいベンゾイルオキシ基、4-クロロベンゾイルオキシ基、4-メチルベンゾイルオキシ基若しくは4-メトキシベンゾイルオキシ基等のアロイルオキシ基である。好ましくはアセチルオキシ基、プロピオニルオキシ基、ピバロイルオキシ基又はベンゾイルオキシ基等である。

【0074】「アルキルテトラゾリル基」とは、1-メチル-1H-テトラゾリル基又は2-メチル-2H-テトラゾリル基等である。

【0075】「ジアルキルアミノアルコキシ基」とは、前記「低級アルキル基」で示したもので二置換されたアミノ基が、前記「低級アルコキシ基」に置換したものを表し、例えば、ジメチルアミノメトキシ基、ジエチルアミノメトキシ基、ジメチルアミノエトキシ基、ジエチルアミノエトキシ基等である。

【0076】「ウレイド基」とは、

【化29】



($R^{21'}$, R^{22} , R^{23} はそれぞれ前記と同様の意味を表す。)を表す。

【0077】「医薬的に許容される塩」とは、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩又は硝酸塩等の無機酸付加塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、シュウ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩又はアスコルビン酸塩等の有機酸付加塩；アスパラギン酸塩又はグルタミン酸塩等のアミノ酸付加塩；ナトリウム、カリウム、カルシウム又はマグネシウム等の無機塩基塩；メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミン、トリスヒドロキシメチルアミノメタン、ジシクロヘキシルアミン、エチレンジアミン、キニーネ、グアニジン等の有機塩基塩；アスパラギン、グル

タミン、アルギニン、ヒスチジン又はリジン等のアミノ酸の塩基塩が含まれるが、これらに限定されるものではない。又、場合によっては含水物あるいは水和物であってもよい。

【0078】

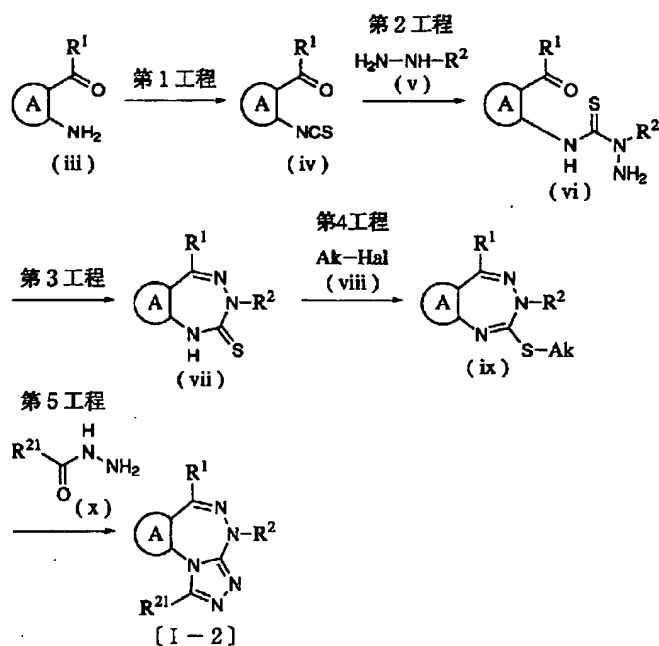
【発明の実施の形態】本発明化合物は、国際公開WO96/16062号明細書（特開平8-225546号公報）及び国際公開WO93/07129号明細書（米国特許第5593988号明細書、ヨーロッパ特許638560号明細書）に記載の方法により製造できるが、より詳しく述べると、以下の通りである。又、各製造工程においては必要に応じて官能基に保護基を導入、脱保護を行って製造を行えばよい。

【0079】製造方法1

ここで述べる製造方法は、一般式〔I〕で示される化合物のうち、Bが窒素原子であり、VがC- R^{21} （ R^{21} は前記と同様の意味を表す。）であり、Wが窒素原子である化合物を製造するのに適する。

【0080】

【化30】



【0081】第1工程

公知の又は特開昭53-121791号公報、特開昭64-85978号公報、特開平2-256681号公報、米国特許第4144233号明細書、シンセシス、677頁（1980年）[Synthesis, 677 (1980)]及びその引用文献、ジャーナル オブ オーガノメタリック ケミストリー、215巻、139~150頁（1981年）[J. Organomet. Chem., 215, 139-150 (1981)]、ヘテロサイクルズ、31巻、1241頁（1990年）[Heterocycles, 31, 1241 (1990)]、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー、56巻、3750頁

（1991年）[J. Org. Chem., 56, 3750 (1991)]等に記載の方法によって得られる一般式 (iii) (R^1 、環Aはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)で示される化合物をジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、酢酸エチル、アセトン、アセトニトリル、トルエン、水等の溶媒あるいはこれらの混合溶媒中で、チオホスゲン、チオカルボニルジイミダゾール、ジ-2-ピリジルチオカーボネート、ジエチルチオカルバミルクロリド又は二硫化炭素と反応させることにより、一般式

(iv) (R^1 、環Aはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)で示される化合物が得られる。この反応には、上記の他にも一般的に用いられるイソチオシアネート合成法を用いることもできる。

【0082】第2工程

第1工程で得られる一般式(iv)で示される化合物をジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、アセトン、酢酸エチル、水等の溶媒あるいはこれらの混合溶媒中で、一般式(v) (R^2 は前記と同様の意味を表す。)で示されるヒドラジン化合物又はその塩と氷冷下乃至加熱下、好ましくは氷冷下乃至室温で反応させることにより一般式(vi) (R^1 、 R^2 、環Aはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)で示される化合物が得られる。ヒドラジン化合物の塩を用いる場合は、トリエチルアミン若しくはN, N-ジイソプロピルエチルアミン等の有機塩基又は炭酸水素ナトリウム等の無機塩基を加えることが望ましい。

【0083】第3工程

第2工程で得られる一般式(vi)で示される化合物をメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ベンゼン、トルエン等の溶媒あるいはこれらの混合溶媒中で、塩酸、硫酸若しくは臭化水素酸等の無機酸又はp-トルエンスルホン酸若しくはトリフルオロ酢酸等の有機酸の存在下で加熱することにより、一般式(vii)

(R^1 、 R^2 、環Aはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)で示される化合物又はその塩が得られる。

【0084】第4工程

第3工程で得られる一般式(vii)で示される化合物をN, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の溶媒に溶解又は懸濁し、水素化ナトリウム等の塩基と反応させ、次いで一般式(viii) (Akは低級アルキル基を表し、Halはハロゲン原子を表す。)で示されるハロゲン化アルキルと反応させることにより、一般式(ix) (R^1 、 R^2 、環A、Akはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)で示される化合物が得られる。あるいは、一般式(vii)で示される化合物をアセトン、メチルエチルケトン、トルエン、メタノール、エタノール、水等あるいはこれらの混合溶媒中、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム等の塩基存在下で一般式(viii)で示される化合物と反応させてもよい。

【0085】第5工程

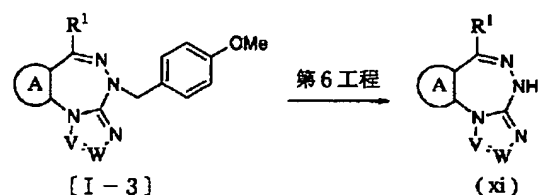
第4工程で得られる一般式(ix)で示される化合物を、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、トルエン等の溶媒に溶解又は懸濁し、一般式(x) (R^{21} は前記と同様の意味を表す。)で示されるアシルヒドラジン化合物を加えて、加熱、好ましく

は90℃～110℃又はそれ以上の温度で反応させることにより、一般式[I]で示される化合物のうち、Bが窒素原子で、VがC- R^{21} である化合物[I-2]で示される化合物(R^1 、 R^2 、 R^{21} 、環Aはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。この場合、塩酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸又はトリフルオロ酢酸等の酸を加えることが好ましい。またこれらの酸を一般式(ix)で示される化合物に対し、一当量以上加えると一般式[I-2]で示される化合物の塩を直接得ることができる。

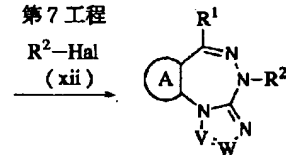
【0086】製造方法2

ここで述べる製造方法は、一般式[I]で示される化合物のうち、Bが窒素原子である化合物を製造する場合に適する。

【化31】



第7工程



【0087】第6工程^[I-4]

一般式[I]で示される化合物のうち、 R^2 が4-メトキシベンジル基であり、Bが窒素原子である化合物[I-3] (R^1 、環A、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)をクロロホルム、1, 4-ジオキサン、酢酸、トリフルオロ酢酸等の溶媒あるいはこれらの混合溶媒中で、メタンスルホン酸、硫酸、塩酸又は臭化水素酸等の強酸存在下で反応させることにより、一般式(xi) (R^1 、環A、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)で示される化合物が得られる。場合によっては用いる酸それ自体を溶媒としてもよい。又、この反応においてフェノール、アニソール又はチオアニソール等のベンジルカチオン捕捉剤を加えることが好ましい場合がある。この工程において酸に不安定な保護基の除去を同時に実施することもできる。例えば、カルボン酸tert-ブチルエステル化合物(R^1 がtert-ブトキシカルボニルフェニル基である化合物)をカルボン酸化合物(R^1 がカルボキシフェニル基である化合物)に変換することができる。更にこの場合アルコールを加えることによって、得られたカルボン酸化合物を、反応に用いたアルコールとのエステルに変換することができる。

【0088】第7工程

第6工程で得られる一般式(xi)で示される化合物を

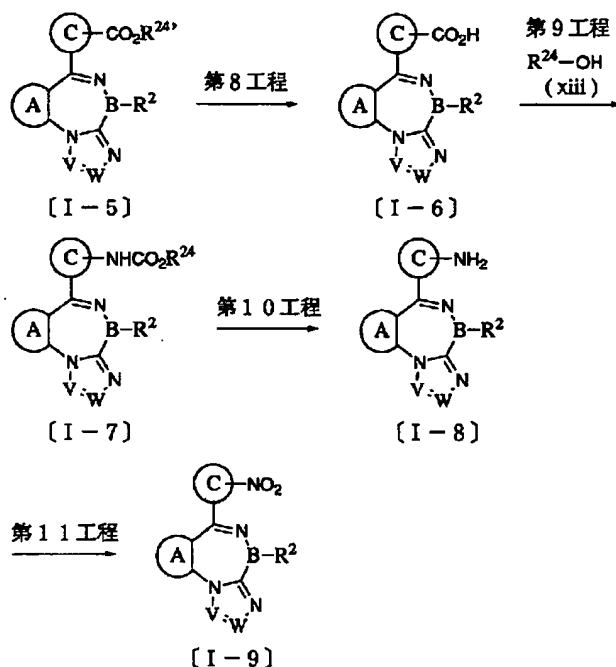
N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、アセトン、メチルエチルケトン、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、水等の溶媒あるいはこれらの混合溶媒中で、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアミノピリジン、リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムジイソプロピルアミド又はナトリウムアミド等の塩基存在下、氷冷下乃至加熱下、好ましくは氷冷下乃至室温で一般式 (xii) (R^2 , Halはそれぞれ前記と同様の意味を表す。) で示されるハロゲン化合物と反応させることにより、一般式 [I] で示される化合物のうち、Bが窒素原

子である化合物 [I-4] (R^1 , R^2 , 環A, V, Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。) で示される化合物が得られる。この反応において、反応させる一般式 (xi) で示される化合物の反応性及び安定性により、用いる塩基を適宜選択し、且つ場合によってはこれら塩基を適宜組み合わせ用いてもよい。

【0089】製造方法3

ここで述べる製造方法は、一般式 [I] で示される化合物のうち、 R^1 がアリール基又はヘテロアリール基であって、該アリール基又はヘテロアリール基に、置換基としてカルボキシ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アミノ基又はニトロ基を有する化合物を製造するのに適する。

【化32】



【0090】第8工程

一般式 [I] で示される化合物のうち、 R^1 におけるアリール基又はヘテロアリール基に、置換基としてアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、4-メトキシベンジルオキシカルボニル基又は3, 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル基を有する化合物 [I-5] (R^{24} は低級アルキル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基又は3, 4-ジメトキシベンジル基を表し、環Cはアリール基又はヘテロアリール基を表し、 R^2 , 環A, B, V, W, はそれぞれ前記と同様の意味を表す。) をメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、水等あるいはこれらの混合溶媒中で、水素化ナトリウム若しくは水酸化カリウム等の塩基を用いて反応を行う (R^{24} が低級アルキル基の場合。)。又は塩酸、硫酸、臭化水素酸、酢酸、トリフルオロ酢酸若し

くはメタンスルホン酸等の酸を用いて反応を行う

(R^{24} が低級アルキル基、4-メトキシベンジル基又は3, 4-ジメトキシベンジル基の場合。)。あるいはパラジウム炭素、パラジウム黒又は水酸化パラジウム炭素等の触媒存在下、水素による接触還元反応を行う (R^{24} がベンジル基、4-メトキシベンジル基又は3, 4-ジメトキシベンジル基の場合。)。ことにより、一般式 [I] で示される化合物のうち、 R^1 におけるアリール基又はヘテロアリール基に、置換基としてカルボキシ基を有する化合物 [I-6] (R^2 , 環A, B, 環C, V, Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。) が得られる。場合によっては試薬として用いる酸それ自体を溶媒としてもよい。

【0091】第9工程

第8工程で得られる一般式 [I-6] で示される化合物をベンゼン、トルエン、アセトン、メチルエチルケトン

等あるいはこれらの混合溶媒中、ジフェニルリン酸アジド存在下で、一般式 (xiii) (R^{24} は低級アルキル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基又は3, 4-ジメトキシベンジル基を表す。) で示されるアルコールと反応を行うことにより、一般式 [I] で示される化合物のうち、 R^1 におけるアリール基又はヘテロアリール基に、置換基としてアルコキシカルボニルアミノ基、ベンジロキシカルボニルアミノ基又は4-メトキシベンジロキシカルボニルアミノ基を有する化合物 [I-7] (R^2 , R^{24} , 環A、B、環C、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。) が得られる。この反応においてはトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム等の塩基を加えることが好ましい場合がある。又、場合によっては用いるアルコールそれ自体を溶媒としてもよい。

【0092】第10工程

第9工程で得られる一般式 [I-7] で示される化合物のうち、 R^{24} が低級アルキル基、4-メトキシベンジル基又は3, 4-ジメトキシベンジル基である化合物をメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン又は1, 4-ジオキサン等の溶媒中で、塩化水素、臭化水素、トリフルオロ酢酸又はメタンスルホン酸等の酸存在下で反応を行うか、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、水等あるいはこれらの混合溶媒中で、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド又はカリウムtert-ブトキシド等の塩基存在下で反応を行うことにより、一般式 [I] で示される化

合物のうち、 R^1 におけるアリール基又はヘテロアリール基に、置換基としてアミノ基を有する化合物 [I-8] (R^2 , 環A、B、環C、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。) 又はその塩が得られる。又、一般式 [I-7] で示される化合物のうち、 R^{24} がベンジル基、4-メトキシベンジル基又は3, 4-ジメトキシベンジル基である化合物をメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン又は1, 4-ジオキサン等あるいはこれらの混合溶媒中で、パラジウム炭素、パラジウム黒又は水酸化パラジウム炭素等の触媒存在下、水素による接触還元を行うことにより、一般式 [I-8] で示される化合物が得られる。

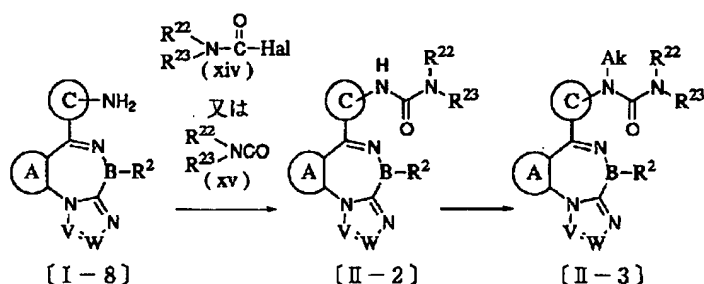
【0093】第11工程

第10工程で得られる一般式 [I-8] で示される化合物をジクロロメタン、アセトン、酢酸、トリフルオロ酢酸、水等あるいはこれらの混合溶媒中で過ホウ酸ナトリウム若しくはその水和物、過酸化水素、m-クロロ過安息香酸又はモノ過硫酸化合物(monopersulfate compound; potassium peroxymonosulfate)等の酸化剤を用いて反応を行うことにより、一般式 [I] で示される化合物のうち、 R^1 におけるアリール基又はヘテロアリール基に、置換基としてニトロ基を有する化合物 [I-9] (R^2 , 環A、B、環C、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。) が得られる。

【0094】製造方法4

ここで述べる製造方法は、一般式 [I] で示される化合物のうち、一般式 [II] で示される化合物を製造するのに適する。

【化33】



【0095】第12工程

一般式 [I] で示される化合物のうち、 R^3 におけるアリール基又はヘテロアリール基に、置換基としてアミノ基を有する化合物 [I-8] (R^2 , 環A、B、環C、V、W、Akはそれぞれ前記と同様の意味を表す。) 又はその塩を、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム又はピリジン等の溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン又は4-ジメチルアミノピリジン等の塩基存在下、一般式 (xiv) (R^{22} , R^{23} , Halはそれぞれ前記と同様の意味を表す。) で表される化合物と、室温乃至加熱下で反応

させることにより、一般式 [II] で示される化合物のうち、 $R^{21'}$ が水素原子である化合物 [II-2] が得られる。又は、上記溶媒中で一般式 (xv) (R^{22} , R^{23} はそれぞれ前記と同様の意味を表す。) で表される化合物と反応させることによっても、一般式 [II-2] で示される化合物が得られる。この時、一般式 [I-8] で示される化合物の塩を用いる場合は、上記塩基を加えることが好ましい。次いでジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフラン等の溶媒中、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム等の塩基存在下、Ak-Hal (Ak, Halはそれぞれ前記と同様の意味を表す。) で

表される化合物と反応させることにより、一般式〔II〕で示される化合物のうち、 $R^{21'}$ が低級アルキル基である化合物〔II-3〕（ R^2 、 R^{22} 、 R^{23} 、環A、B、環C、V、W、Akはそれぞれ前記と同様の意味を表す。）が得られる。

【0096】製造方法5

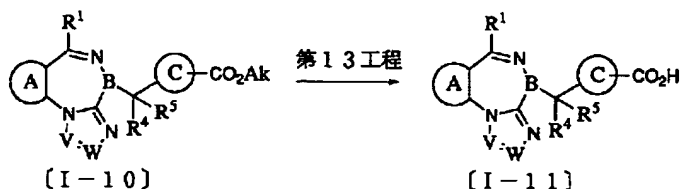
ここで述べる製造方法は、一般式〔I〕で示される化合物のうち、 R^2 が

〔化34〕

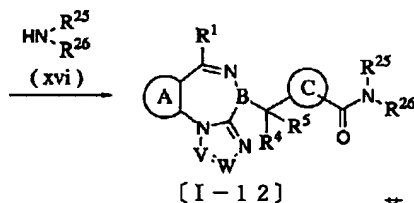


である時に、 R^3 がアリール基又はヘテロアリール基であって、該アリール基又はヘテロアリール基に、置換基としてカルボキシ基、カルバモイル基又は低級アルキル基で一若しくは二置換されたアミノカルボニル基を有する化合物を製造するのに適する。

〔化35〕



第14工程



【0097】第13工程

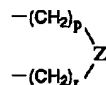
一般式〔I〕で示される化合物のうち、 R^3 におけるアリール基又はヘテロアリール基に、置換基としてアルコキシカルボニル基を有する化合物〔I-10〕（ R^1 、 R^4 、 R^5 、環A、B、環C、V、W、Akはそれぞれ前記と同様の意味を表す。）を、第8工程と同様の方法を行うことにより、一般式〔I〕で示される化合物のうち、 R^3 におけるアリール基又はヘテロアリール基に、置換基としてカルボキシ基を有する化合物〔I-11〕（ R^1 、 R^4 、 R^5 、環A、B、環C、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。）が得られる。

【0098】第14工程

第13工程で得られる一般式〔I-11〕で示される化合物をジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシド等の溶媒中でトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム又は炭酸カリウム等の塩基存在下、クロロ炭酸エチル又はクロロ炭酸イソブチル等と反応させ、混合酸無水物を得る。又は上記溶媒中、塩化チオニル又は塩化オキサリル等のハロゲン化剤と反応させ、酸ハロゲン化物を得る。この場合、触媒量のN, N-ジメチルホルムアミドを加えることが好ましい場合がある。得られる混合酸無水物又は酸ハロゲン化物等のカルボン酸誘導体は、単離精製してもしなくてもよい。次いで上記溶媒中、上記塩基存在下で一般式(xvi)（ R^{25} 、 R^{26} は同一又は異なって水素原子、低級アルキル

基、シクロアルキル基、アラルキル基、低級アルコキシ基、置換されてもよいアリール基、置換されてもよいヘテロアリール基又は R^{25} と R^{26} が一緒になって

〔化36〕



（Z、p、rはそれぞれ前記と同様の意味を表す。）を表す。）で示されるアミン化合物と反応させることにより、一般式〔I〕で示される化合物のうち、 R^3 におけるアリール基又はヘテロアリール基に、置換基としてカルバモイル基又は低級アルキル基で一若しくは二置換されたアミノカルボニル基を有する化合物〔I-12〕（ R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^{25} 、 R^{26} 、環A、B、環C、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。）が得られる。

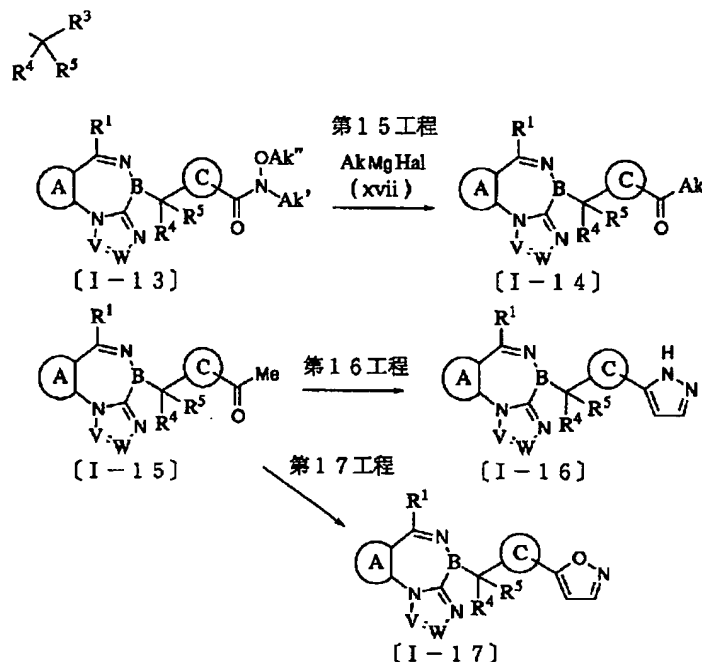
【0099】あるいは、一般式〔I-11〕で示される化合物をN, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン又は1, 4-ジオキサン等の溶媒中、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（WSC・HCl）又はジフェニルホスホリアジド等の縮合剤存在下で、一般式(xvi)で表される化合物と反応させることによっても、一般式〔I-12〕で示される化合物が得られる。この場合、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール又は4-ジメチルアミノピリジン等の反応補助剤を加えることが好ましい場合がある。又、「ペプチド合成の基礎と実験」、泉屋信夫著、丸善

(株)，(1985年)に記載の方法等、公知のアミド結合形成反応を用いることができる。

【0100】製造方法6

ここで述べる製造方法は、一般式〔I〕で表される化合物のうち、 R^2 が

【化37】



【0101】第15工程

第14工程で得られる一般式〔I-12〕で示される化合物のうち、 R^{25} が低級アルコキシ基、 R^{26} が低級アルキル基である化合物〔I-13〕(AK' 、 AK'' はそれぞれ同一又は異なって低級アルキル基を表し、 R^1 、 R^4 、 R^5 、環A、B、環C、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)をジエチルエーテル又はテトラヒドロフラン等の溶媒中、一般式(xvii)(AK 、 Hal はそれぞれ前記と同様の意味を表す。)で示されるグリニヤール試薬と反応させることにより、一般式〔I〕で示される化合物のうち、 R^3 におけるアリール基又はヘテロアリール基に、置換基としてアシル基を有する化合物〔I-14〕(R^1 、 R^4 、 R^5 、環A、B、V、W、 AK はそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。

【0102】第16工程

第15工程で得られる一般式〔I-14〕で示される化合物のうち、 AK がメチル基である化合物〔I-15〕

(R^1 、 R^4 、 R^5 、環A、B、環C、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)をN、N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール中で加熱下、好ましくは100℃乃至130℃で反応を行う。次いでメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン又は1,4-ジオキサン等の溶媒中、ヒドラジン又はその塩若しくはその水和物と加熱下で反応

である時に、 R^3 がアリール基又はヘテロアリール基であって、該アリール基又はヘテロアリール基に置換基としてアシル基、3-ピラゾリル基又は5-イソオキサゾリル基を有する化合物を製造するのに適する。

【化38】

を行うことにより、一般式〔I〕で示される化合物のうち、 R^3 におけるアリール基又はヘテロアリール基に、置換基として3-ピラゾリル基を有する化合物〔I-16〕(R^1 、 R^4 、 R^5 、環A、B、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。

【0103】第17工程

一般式〔I-15〕で示される化合物を第16工程と同様の方法で、ヒドラジン又はその塩若しくはその水和物の代わりにヒドロキシルアミン又はその塩を用いて反応を行うことにより、一般式〔I〕で示される化合物のうち、 R^3 におけるアリール基又はヘテロアリール基に、置換基として5-イソオキサゾリル基を有する化合物〔I-17〕(R^1 、 R^4 、 R^5 、環A、B、環C、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。

【0104】製造方法7

ここで述べる製造方法は、一般式〔I〕で示される化合物のうち、 R^2 が

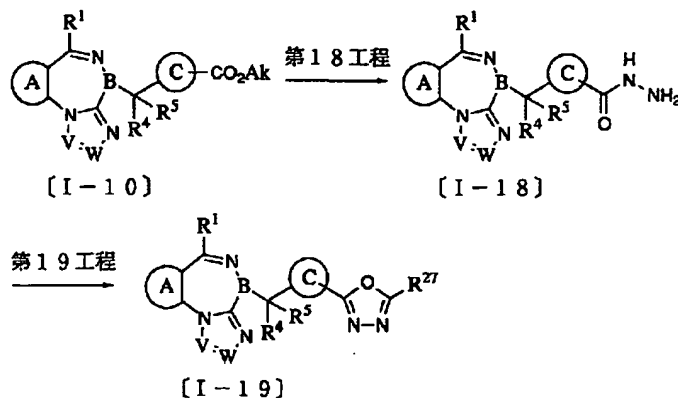
【化39】



である時に、 R^3 がアリール基又はヘテロアリール基であって、該アリール基又はヘテロアリール基に、置換基としてヒドラジノカルボニル基又は1,3,4-オキサ

ジアゾリル基を有する化合物を製造するのに適する。

【化40】



【0105】第18工程

一般式【I-10】で示される化合物をメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、N,N-ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシド等の溶媒中、ヒドラジン又はその水和物と反応させることにより、一般式【I】で示される化合物のうち、R³におけるアリール基又はヘテロアリール基に、置換基としてヒドラジノカルボニル基を有する化合物【I-18】(R¹、R⁴、R⁵、環A、B、環C、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。

【0106】第19工程

第18工程で得られる一般式【I-18】で示される化合物をベンゼン、トルエン、N,N-ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシド等の溶媒中、オルソギ酸トリエチル又はオルソ酢酸トリエチル等のオルソエステルと反応させることにより、一般式【I】で示される化合物のうち、R³におけるアリール基又はヘテロアリール基に、置換基として1,3,4-オキサジアゾリル基

又は5-アルキル-1,3,4-オキサジアゾリル基を有する化合物【I-19】(R²⁷は水素原子又は低級アルキル基を表し、R¹、R⁴、R⁵、環A、B、環C、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。

【0107】製造方法8

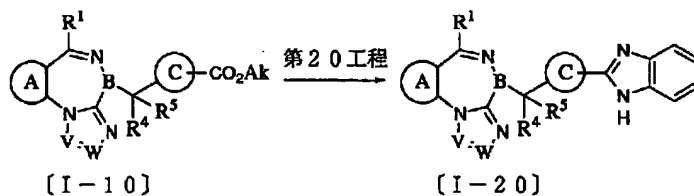
ここで述べる製造方法は、一般式【I】で示される化合物のうち、R²が

【化41】



である時に、R³がアリール基又はヘテロアリール基であって、該アリール基又はヘテロアリール基に、置換基としてベンズイミダゾリル基を有する化合物を製造するのに適する。

【化42】



【0108】第20工程

一般式【I-10】で示される化合物をベンゼン又はトルエン等の溶媒中、トリメチルアルミニウムの存在下、o-フェニレンジアミンを反応させることにより、一般式【I】で示される化合物のうち、R³におけるアリール基又はヘテロアリール基に、置換基としてベンズイミダゾリル基を有する化合物【I-20】(R¹、R⁴、R⁵、環A、B、環C、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。

【0109】製造方法9

ここで述べる製造方法は、一般式【I】で示される化合

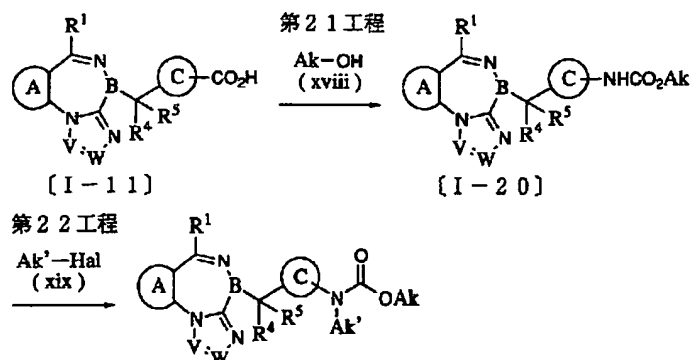
物のうち、R²が

【化43】



である時に、R³がアリール基又はヘテロアリール基であって、該アリール基又はヘテロアリール基に、置換基としてアルコキシカルボニルアミノ基又はN-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノ基を有する化合物を製造するのに適する。

【化44】



【0110】第 2 1 工程
第 1 3 工程で得られる一般式〔I-11〕で示される化合物を、第 9 工程と同様の方法で、一般式 (xviii) (Ak は前記と同様の意味を表す。) で表されるアルコールと反応させることにより、一般式〔I〕で示される化合物のうち、R³におけるアリール基又はヘテロアリール基に、置換基としてアルコキシカルボニルアミノ基を有する化合物〔I-21〕(R¹、R⁴、R⁵、環 A、B、環 C、V、W、Ak はそれぞれ前記と同様の意味を表す。) が得られる。

【0111】第 2 2 工程
第 2 1 工程で得られる一般式〔I-21〕で示される化合物を、第 4 工程と同様の方法で一般式 (xix) (Ak'、Hal はそれぞれ前記と同様の意味を表す。) で表される化合物と反応させることにより、一般式〔I〕で示される化合物のうち、R³におけるアリール基又はヘテ

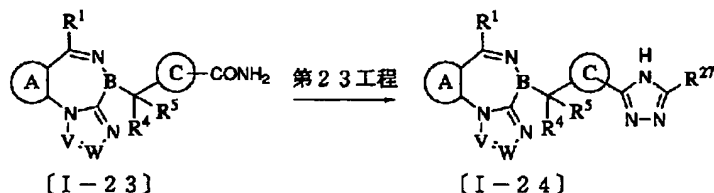
ロアリール基に、置換基として N-アルキル-N-アルコキシカルボニルアミノ基を有する化合物〔I-22〕(R¹、R⁴、R⁵、環 A、B、V、W、Ak、Ak' はそれぞれ前記と同様の意味を表す。) が得られる。

【0112】製造方法 10
ここで述べる製造方法は、一般式〔I〕で示される化合物のうち、R²が



である時に、R³がアリール基又はヘテロアリール基であって、該アリール基又はヘテロアリール基に、置換基として 3-トリアゾリル基を有する化合物を製造するのに適する。

【化 4 6】



【0113】第 2 3 工程
第 1 4 工程で得られる一般式〔I-12〕で示される化合物のうち、R²⁵、R²⁶が共に水素原子である化合物〔I-23〕(R¹、R⁴、R⁵、環 A、B、環 C、V、W はそれぞれ前記と同様の意味を表す。) を N、N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール又は N、N-ジメチルアセトアミド ジメチルアセタール中で反応を行う。この反応で得られる化合物は単離精製しなくてもよい。次いで酢酸中でヒドラジンと、好ましくは加熱下で反応させることにより、一般式〔I〕で示される化合物のうち、R³におけるアリール基又はヘテロアリール基に、置換基として 3-トリアゾリル基又は 5-アルキル-3-トリアゾリル基を有する化合物〔I-24〕(R¹、R⁴、R⁵、R²⁷、環 A、B、環 C、V、W はそ

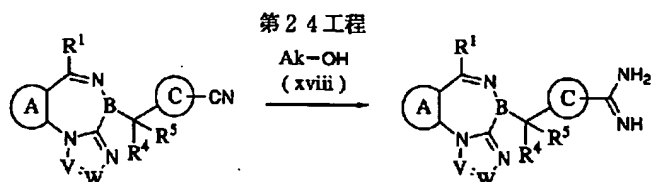
れぞれ前記と同様の意味を表す。) が得られる。

【0114】製造方法 11
ここで述べる製造方法は、一般式〔I〕で示される化合物のうち、R²が



である時に、R³がアリール基又はヘテロアリール基であって、該アリール基又はヘテロアリール基に、置換基としてアミノ基を有する化合物を製造するのに適する。

【化 4 8】



【0115】第24工程 [I-25]
 一般式 [I] で示される化合物のうち、 R^3 におけるアリール基又はヘテロアリール基に、置換基としてシアノ基を有する化合物 [I-25] (R^1 、 R^4 、 R^5 、環 A、B、環 C、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)をテトラヒドロフラン又は1，4-ジオキサン等の溶媒中、一般式 (xviii) で示されるアルコール及び塩化水素又は臭化水素等の酸存在下で反応を行う。場合によっては、用いるアルコールそれ自体を溶媒としてもよい。得られるアルコキシイミノ化合物は単離精製しなくてもよい。次いで、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール又はイソプロパノール等の溶媒中、アンモニアを反応させることにより、一般式 [I] で示される化合物のうち、 R^3 におけるアリール基又はヘテロアリール基に、置換基としてアミノ基を有する化合物 [I-

26] (R^1 、 R^4 、 R^5 、環 A、B、環 C、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。

【0116】製造方法12

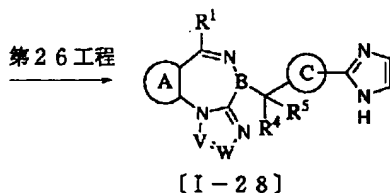
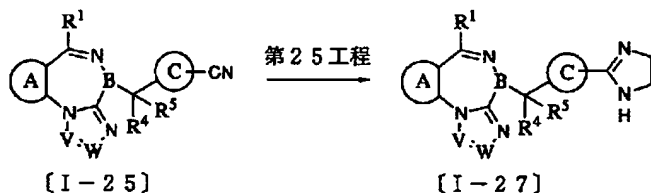
ここで述べる製造方法は、一般式 [I] で示される化合物のうち、 R^2 が

【化49】



である時に、 R^3 がアリール基又はヘテロアリール基であって、該アリール基又はヘテロアリール基に、置換基としてジヒドロ-2-イミダゾリル基又は2-イミダゾリル基を有する化合物を製造するのに適する。

【化50】



【0117】第25工程
 一般式 [I-25] で示される化合物をメタノール、エタノール、*n*-プロパノール又はイソプロパノール等のアルコール及びテトラヒドロフラン、1，4-ジオキサン、ジクロロメタン、1，2-ジクロロエタン、クロホルムあるいはこれらの混合溶媒中、塩化水素又は臭化水素等の酸存在下で反応を行う。得られるアルコキシイミノ化合物は単離精製しなくてもよい。次いでメタノール、エタノール、*n*-プロパノール又はイソプロパノール等の溶媒中でエチレンジアミンと反応させることにより、一般式 [I] で示される化合物のうち、 R^3 におけるアリール基又はヘテロアリール基に、置換基としてジヒドロ-2-イミダゾリル基を有する化合物 [I-27] (R^1 、 R^4 、 R^5 、環 A、B、環 C、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。

【0118】第26工程
 第25工程で得られる一般式 [I-27] で示される化

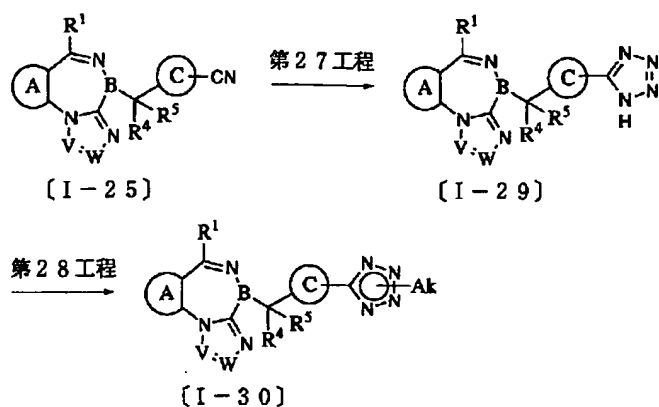
合物をテトラヒドロフラン又は1，4-ジオキサン等の溶媒中、過マンガン酸カリウム、三酸化クロム又はニクロム酸カリウム等の酸化剤及び酢酸ナトリウム又は酢酸カリウム等の塩基存在下で、好ましくは加熱下で酸化反応を行うことにより、一般式 [I] で示される化合物のうち R^3 におけるアリール基又はヘテロアリール基に、置換基として2-イミダゾリル基を有する化合物 [I-28] (R^1 、 R^4 、 R^5 、環 A、B、環 C、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。

【0119】製造方法13

ここで述べる製造方法は、一般式 [I] で示される化合物のうち、 R^2 が

【化51】である時に、 R^3 がアリール基又はヘテロアリール基であって、該アリール基又はヘテロアリール基に、置換基としてテトラゾリル基又はアルキルテトラゾリル基を有する化合物を製造するのに適する。

【化52】



【0120】第27工程
 一般式〔I-25〕で示される化合物をテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、N, N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール又はn-ブタノール等の溶媒中、塩化アンモニウム、塩酸、酢酸、トリフルオロ酢酸若しくはメタンスルホン酸等の酸又は塩化アルミニウムの存在下で、アジ化ナトリウム又はトリメチルシリルアジド等のアジド化剤と反応させることにより、一般式〔I〕で示される化合物のうち、R³におけるアリール基又はヘテロアリール基に、置換基としてテトラゾリル基を有する化合物〔I-29〕(R¹、R⁴、R⁵、環A、B、環C、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。

【0121】第28工程
 第27工程で得られる一般式〔I-29〕で示される化合物をメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等あるいはこれらの混合溶媒中、ジアゾメタン等のジアゾアルカンと反応させること

により、一般式〔I〕で示される化合物のうち、R³におけるアリール基又はヘテロアリール基に、置換基としてアルキルテトラゾリル基を有する化合物〔I-30〕(R¹、R⁴、R⁵、環A、B、環C、V、W、Akはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。この時、アルキル基の置換位置の異なるものの混合物が得られる場合があるが、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー又は結晶化等の公知の分離手段を用いて分離することができる。

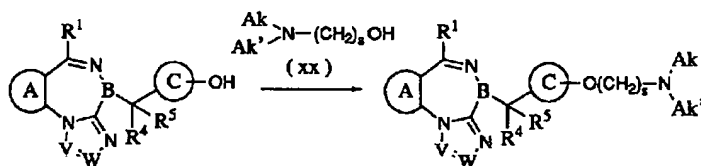
【0122】製造方法14
 ここで述べる製造方法は、R²が
 【化53】



である時に、R³がアリール基又はヘテロアリール基であって、該アリール基又はヘテロアリール基に、置換基としてジアルキルアミノアルコキシ基を有する化合物を製造するのに適する。

【化54】

第29工程



【0123】第29工程〔I-31〕
 一般式〔I〕で表される化合物のうち、R³におけるアリール基又はヘテロアリール基に、置換基として水酸基を有する化合物〔I-31〕(R¹、R⁴、R⁵、環A、B、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)をテトラヒドロフラン又は1, 4-ジオキサン等の溶媒中、トリフェニルホスフィン及びジイソプロピルアゾジカルボキシレート存在下で一般式(xx)(sは1乃至6の整数を表し、Ak、Ak'はそれぞれ前記と同様の意味を表す。)で表されるジアルキルアミノアルコールと反応さ

せることにより、一般式〔I〕で示される化合物のうち、R³におけるアリール基又はヘテロアリール基に、置換基としてジアルキルアミノアルコキシ基を有する化合物〔I-32〕(R¹、R⁴、R⁵、環A、B、環C、V、W、Ak、Ak'、sはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。

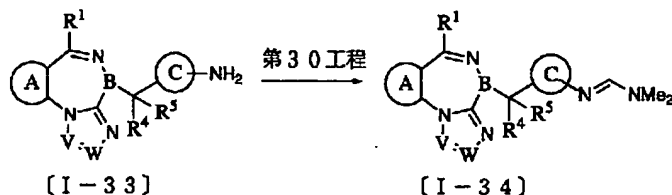
【0124】製造方法15
 ここで述べる製造方法は、一般式〔I〕で示される化合物のうち、R²が
 【化55】



である時に、 R^3 がアリール基又はヘテロアリール基で

あって、該アリール基又はヘテロアリール基に、置換基として $-N=CH-NMe_2$ を有する化合物を製造するのに適する。

【化56】



【0125】第30工程

一般式〔I〕で表される化合物のうち、 R^3 におけるアリール基又はヘテロアリール基に、置換基としてアミノ基を有する化合物〔I-33〕(R^1 、 R^4 、 R^5 、環A、B、環C、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)をテトラヒドロフラン又は1,4-ジオキサン等の溶媒中、塩化チオニル存在下でN,N-ジメチルホルムアミドと反応させることにより、一般式〔I〕で示される化合物のうち、 R^3 におけるアリール基又はヘテロアリール基に、置換基として $-N=CH-NMe_2$ を有する化合物〔I-34〕(R^1 、 R^4 、 R^5 、環A、B、環C、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。

【0126】製造方法16

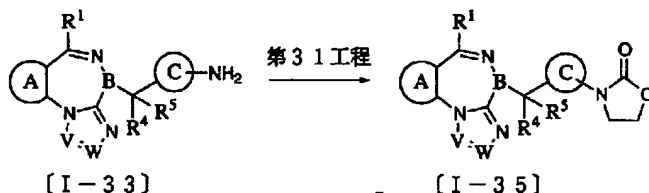
ここで述べる製造方法は、一般式〔I〕で示される化合物のうち、 R^2 が

【化57】



である時に、 R^3 がアリール基又はヘテロアリール基であって、該アリール基又はヘテロアリール基に、置換基として2-オキソ-3-オキサゾリジニル基を有する化合物を製造するのに適する。

【化58】



【0127】第31工程

一般式〔I-33〕で示される化合物をジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシド等の溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム又は炭酸水素カリウム等の塩基存在下で、クロロギ酸2-クロロエチルを反応させる。得られるカルバメート化合物は、単離精製しなくてもよい。次いでテトラヒドロフラン又はN,N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中で水素化ナトリウム等の塩基を用いて反応を行うことにより、一般式〔I〕で示される化合物のうち、 R^3 におけるアリール基又はヘテロアリール基に、置換基として2-オキソ-3-オキサゾリジニル基を有する化合物〔I-35〕(R^1 、 R^4 、 R^5 、環A、B、環C、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。

この場合、ヨウ化カリウム等の反応補助剤を加えることが好ましい場合がある。

【0128】製造方法17

ここで述べる製造方法は、一般式〔I〕で示される化合物のうち、 R^2 が

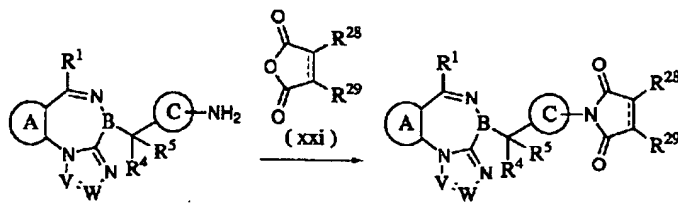
【化59】



である時に、 R^3 がアリール基又はヘテロアリール基であって、該アリール基又はヘテロアリール基に、置換基としてイミド基を有する化合物を製造するのに適する。

【化60】

第32工程



[I-33]

[I-36]

【0129】第32工程

一般式 [I-33] で示される化合物をジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド又はピリジン等の溶媒中、一般式 (xxi) (R^{28} 、 R^{29} はそれぞれ水素原子を表すか、それらが結合する炭素原子と一緒にペンゼン環を表し、

【化61】

ール基又はヘテロアリアル基に、置換基としてイミド基を有する化合物 [I-36] (R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^{28} 、 R^{29} 、環A、B、環C、V、W、

【化62】

はそれぞれ前記と同様の意味を表す。) が得られる。

【0130】製造方法18

ここで述べる製造方法は、 R^2 が

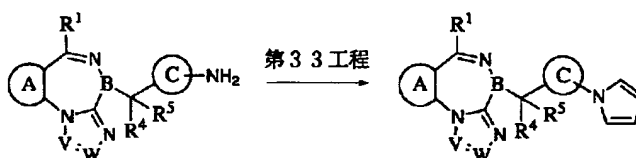
【化63】

は単結合又は二重結合を表す。) で表される酸無水物を反応させる。得られるアシル化合物は単離精製しなくてもよい。次いで無水酢酸を溶媒兼試薬として用い、酢酸ナトリウム、酢酸カリウム、炭酸水素ナトリウム又は炭酸水素カリウム等の塩基存在下で、加熱下、好ましくは90℃乃至120℃でさらに反応させることにより、一般式 [I] で示される化合物のうち、 R^3 におけるアリ



である時に、 R^3 がアリール基又はヘテロアリアル基であって、該アリール基又はヘテロアリアル基に、置換基として1-ピロリル基を有する化合物を製造するのに適する。

【化64】



[I-33]

[I-37]

【0131】第33工程

一般式 [I-33] で示される化合物を酢酸、プロピオン酸等の溶媒中、室温乃至加熱下、好ましくは90℃乃至110℃で2, 5-ジメトキシテトラヒドロフランを反応させることにより、一般式 [I] で示される化合物のうち、 R^3 におけるアリール基又はヘテロアリアル基に、置換基として1-ピロリル基を有する化合物 [I-37] (R^1 、 R^4 、 R^5 、環A、B、環C、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。) が得られる。

【0132】製造方法19

ここで述べる製造方法は、一般式 [I] で示される化合

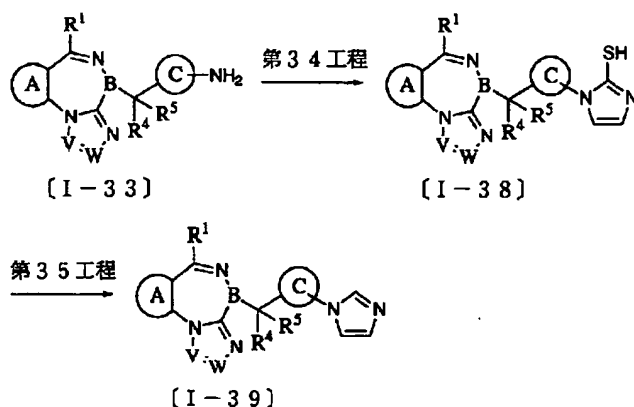
物のうち、 R^2 が

【化65】



である時に、 R^3 がアリール基又はヘテロアリアル基であって、該アリール基又はヘテロアリアル基に、置換基として2-メルカプト-1-イミダゾリル基又は1-イミダゾリル基を有する化合物を製造するのに適する。

【化66】



【0133】第34工程

一般式〔I-33〕で示される化合物をN, N-ジメチルホルムアミド又はジメチルスルホキシド等の溶媒中、1, 1'-チオカルボニルジイミダゾール及びアミノアセトアルデヒドジメチルアセタールと反応させることにより、一般式〔I〕で示される化合物のうち、R³におけるアリール基又はヘテロアリール基に、置換基として2-メルカプト-1-イミダゾリル基を有する化合物〔I-38〕(R¹, R⁴, R⁵, 環A、B、環C、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。

【0134】第35工程

第34工程で得られる一般式〔I-38〕で示される化合物をメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン又は1, 4-ジオキサン等の溶媒中、ラネーニッケルを用いた還元反応を

行うことにより、一般式〔I〕で示される化合物のうち、R³におけるアリール基又はヘテロアリール基に、置換基として1-イミダゾリル基を有する化合物〔I-39〕(R¹, R⁴, R⁵, 環A、B、環C、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。

【0135】製造方法20

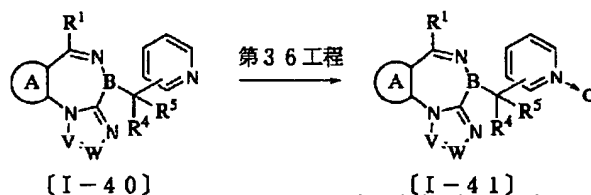
ここで述べる製造方法は、一般式〔I〕で示される化合物のうち、R²が

【化67】



である時に、R³がピリジン-1-オキシド基である化合物を製造するのに適する。

【化68】



【0136】第36工程

一般式〔I〕で示される化合物のうちR³がピリジル基である化合物〔I-40〕(R¹, R⁴, R⁵, 環A、B、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)で示される化合物をジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、1, 4-ジオキサン、酢酸エチル、n-ヘキサン等あるいはこれらの混合溶媒中で、m-クロロ安息香酸若しくは過酢酸等の過酸又は過酸化水素を用いて酸化反応を行うことにより、一般式〔I〕で示される化合物のうちR³がピリジン-1-オキシド基である化合物〔I-41〕(R¹, R⁴, R⁵, 環A、B、V、Wはそれぞれ前記と同様の意

味を表す。)で示される化合物が得られる。

【0137】製造方法21

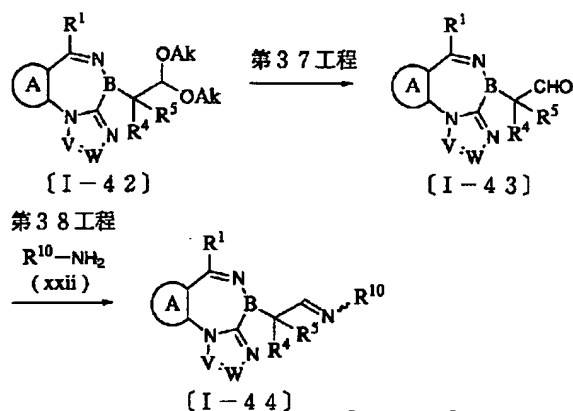
ここで示す製造方法は、一般式〔I〕で示される化合物のうち、R²が

【化69】



である時に、R³がホルミル基又は-CH=N-R¹⁰(R¹⁰は前記と同様の意味を表す。)である化合物を得るのに適する。

【化70】



【0138】第37工程

一般式〔I〕で示される化合物のうち、 R^3 がジメトキシシメチル基である化合物〔I-42〕（ R^1 、 R^4 、 R^5 、環A、B、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。）をジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、アセトン、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、水等あるいはこれらの混合溶媒中、塩酸、臭化水素酸、硫酸、トリフルオロ酢酸又はメタンスルホン酸等の酸存在下で反応を行うことにより、一般式〔I〕で示される化合物のうち、 R^3 がホルミル基である化合物〔I-43〕（ R^1 、 R^4 、 R^5 、環A、B、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。）が得られる。場合によっては、用いる酸それ自体を溶媒としてもよい。

【0139】第38工程

第37工程で得られる一般式〔I-43〕で示される化合物をピリジン等の溶媒中、一般式（xxii）（ R^{10} は前記と同様の意味を表す。）で示されるアミン化合物と反応させることにより、一般式〔I〕で示される化合物のうち、 R^3 が $-CH=N-R^{10}$ である化合物〔I-44〕（ R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^{10} 、環A、B、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。）が得られる。

【0140】製造方法22

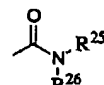
ここで示す製造方法は、一般式〔I〕で示される化合物のうち、 R^2 が

【化71】



である時に、 R^3 が

【化72】



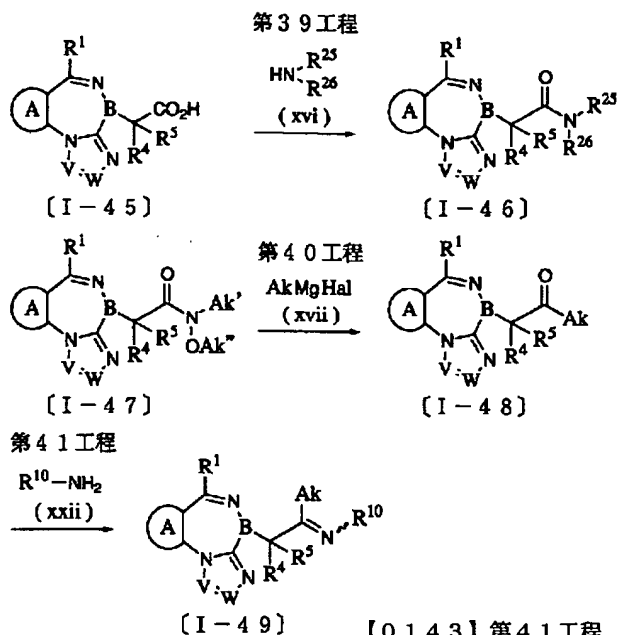
（ R^{25} 、 R^{26} はそれぞれ前記と同様の意味を表す。）アシル基又は

【化73】



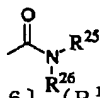
（ R^{10} 、Akはそれぞれ前記と同様の意味を表す。）である化合物を得るのに適する。

【化74】



【0141】第39工程
一般式〔I〕で示される化合物のうち、 R^3 がカルボキシ基である化合物〔I-45〕(R^1 、 R^4 、 R^5 、環A、B、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)を、一般式(xvi)で示されるアミン化合物と第14工程と同様の方法により反応させることによって、一般式〔I〕で示される化合物のうち、 R^3 が

【化75】



である化合物〔I-46〕(R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^{25} 、 R^{26} 、環A、B、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。

【0142】第40工程
第39工程で得られる一般式〔I-46〕で示される化合物のうち、 R^{25} が低級アルコキシ基、 R^{26} が低級アルキル基である化合物〔I-47〕(R^1 、 R^4 、 R^5 、環A、B、V、W、 Ak' 、 Ak'' はそれぞれ前記と同様の意味を表す。)を第15工程と同様の方法を行うことにより、一般式〔I〕で示される化合物のうち、 R^3 がアシル基である化合物〔I-48〕(R^1 、 R^4 、 R^5 、環A、B、V、W、 Ak はそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。

【0143】第41工程
第40工程で得られる一般式〔I-48〕で示される化合物をピリジン等の溶媒中、一般式(xxii)で表されるアミン化合物と反応させることにより、一般式〔I〕で示される化合物のうち、 R^3 が

【化76】



である化合物〔I-49〕(R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^{10} 、環A、B、V、W、 Ak はそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。

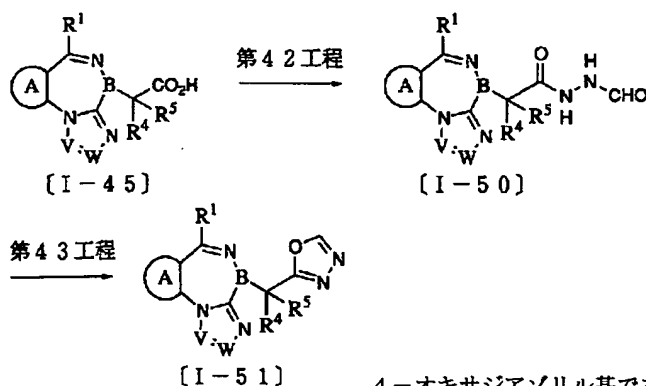
【0144】製造方法23
ここで述べる製造方法は、一般式〔I〕で示される化合物のうち、 R^2 が

【化77】



である時に、 R^3 がホルミルヒドラジノ基又は1, 3, 4-オキサジアゾリル基である化合物を製造するのに適する。

【化78】



【0145】第42工程
 一般式〔I-45〕で示される化合物をジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、ベンゼン又はトルエン等の溶媒中、ギ酸ヒドラジドと反応させることにより、一般式〔I〕で示される化合物のうち、 R^3 がホルミルヒドラジノカルボニル基である化合物〔I-50〕(R^1 、 R^4 、 R^5 、環A、B、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。又は第14工程と同様の方法によっても、一般式〔I-50〕で表される化合物が得られる。

【0146】第43工程
 第42工程で得られる一般式〔I-50〕で示される化合物をジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム又はアセトニトリル等の溶媒中、オキシ塩化リンを用い、好ましくは加熱下で反応させることにより、一般式〔I〕で示される化合物のうち、 R^3 が1, 3,

4-オキサジアゾリル基である化合物〔I-51〕(R^1 、 R^4 、 R^5 、環A、B、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。この場合、試薬として用いるオキシ塩化リンそれ自体を溶媒としてもよい。

【0147】製造方法24

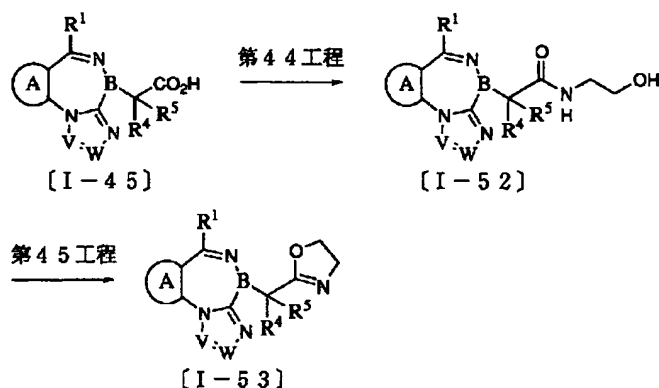
ここで述べる製造方法は、一般式〔I〕で示される化合物のうち、 R^2 が

〔化79〕



である時に、 R^3 が2-ヒドロキシエチルアミノカルボニル基又は4, 5-ジヒドロ-2-オキサゾリル基である化合物を製造するのに適する。

〔化80〕



【0148】第44工程
 一般式〔I-45〕で示される化合物を、第14工程で示した方法と同様にして、2-アミノエタノールと反応させることにより、一般式〔I〕で示される化合物のうち、 R^3 が2-ヒドロキシエチルアミノカルボニル基である化合物〔I-52〕(R^1 、 R^4 、 R^5 、環A、B、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。

【0149】第45工程
 第44工程で得られる一般式〔I-52〕で示される化合物をジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロ

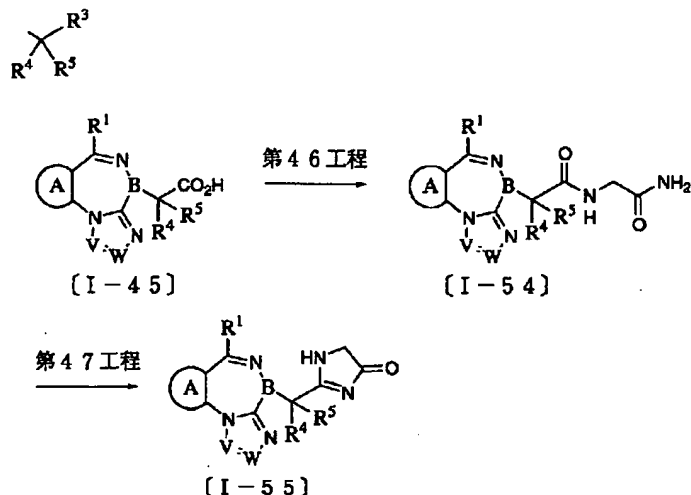
ロホルム、テトラヒドロフラン又はN, N-ジメチルホルムアミド等の溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン又は4-ジメチルアミノピリジン等の塩基存在下で、塩化メタンスルホン、塩化p-トルエンスルホン、塩化トリフルオロメタンスルホン又は無水トリフルオロメタンスルホン等のスルホン化剤又は塩化チオニル等のハロゲン化剤と、冷却下乃至室温で反応させる。次いでこれを加熱下、好ましくは40℃乃至100℃で反応させることにより、一般式〔I〕で示される化合物のうち、 R^3 が4, 5-ジヒドロ-2-オキサゾリル基である化合物

【I-53】 (R^1 、 R^4 、 R^5 、環A、B、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。) が得られる。

【0150】製造方法25

ここで述べる製造方法は、一般式【I】で示される化合物のうち、 R^2 が

【化81】



【0151】第46工程

一般式【I-45】で示される化合物を、第14工程で示した方法と同様の方法で、グリシンアミド又はその塩と反応させることにより、一般式【I】で示される化合物のうち、 R^3 がカルバモイルメチルアミノカルボニル基である化合物【I-54】 (R^1 、 R^4 、 R^5 、環A、B、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。) が得られる。

【0152】第47工程

第46工程で得られる一般式【I-54】で示される化合物をピリジン等の溶媒中、オキシ塩化リンを用いて、好ましくは加熱下で反応を行うことにより、一般式【I】で表される化合物のうち、 R^3 が4, 5-ジヒドロ-4-オキソイミダゾリル基である化合物【I-5

である時に、 R^3 がカルバモイルメチルアミノカルボニル基又は4, 5-ジヒドロ-4-オキソイミダゾリル基である化合物を製造するのに適する。

【化82】

5) (R^1 、 R^4 、 R^5 、環A、B、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。) が得られる。

【0153】製造方法26

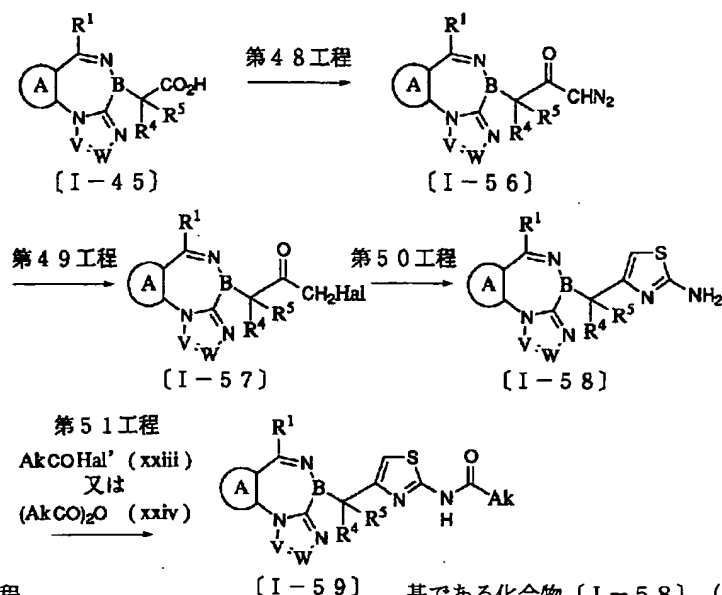
ここで述べる製造方法は、一般式【I】で示される化合物のうち、 R^2 が

【化83】



である時に、 R^3 がジアゾメチルカルボニル基、ハロゲンメチルカルボニル基、2-アミノ-4-チアゾリル基又は2-アシルアミノ-4-チアゾリル基である化合物を製造するのに適する。

【化84】



【0154】第48工程
 一般式〔I-45〕で示される化合物をテトラヒドロフラン等の溶媒中、トリエチルアミン又はN、N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下、 -10°C 乃至室温でクロロギ酸イソブチルと反応させる。次いで 0°C 乃至室温でジアゾメタンと反応させることにより、一般式〔I〕で示される化合物のうち、 R^3 がジアゾメチルカルボニル基である化合物〔I-56〕(R^1 、 R^4 、 R^5 、環A、B、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。

【0155】第49工程
 第48工程で得られる一般式〔I-56〕で示される化合物をジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン又は1, 4-ジオキサン等の溶媒中、塩化水素又は臭化水素等のハロゲン化水素を 0°C 乃至室温で反応させることにより、一般式〔I〕で示される化合物のうち、 R^3 がハロゲノメチルカルボニル基である化合物〔I-57〕(R^1 、 R^4 、 R^5 、環A、B、V、W、Halはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。

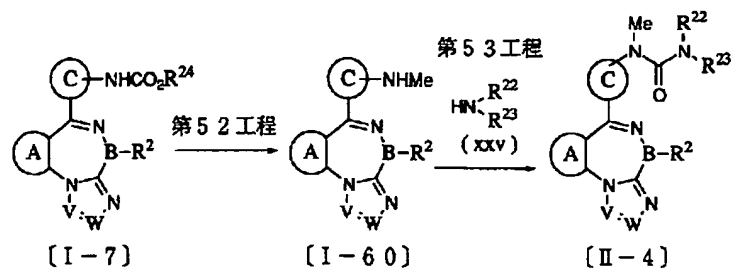
【0156】第50工程
 第49工程で得られる一般式〔I-57〕で示される化合物をメタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン又は1, 4-ジオキサン等の溶媒中、チオウレアと加熱下、好ましくは加熱還流下で反応させることにより、一般式〔I〕で表される化合物のうち、 R^3 が2-アミノ-4-チアゾリル

基である化合物〔I-58〕(R^1 、 R^4 、 R^5 、環A、B、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。

【0157】第51工程
 第50工程で得られる一般式〔I-58〕で示される化合物をジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、N、N-ジメチルホルムアミド又はピリジン等の溶媒中、トリエチルアミン、N、N-ジイソプロピルエチルアミン又はピリジン等の塩基存在下で、一般式(xxiii) (Hal' はハロゲン原子を表し、Akは前記と同様の意味を表す。)で表されるハロゲン化アシル又は一般式(xxiv) (Akは前記と同様の意味を表す。)で表される酸無水物を反応させることにより、一般式〔I〕で示される化合物のうち、 R^3 が2-アシルアミノ-4-チアゾリル基である化合物〔I-59〕(R^1 、 R^4 、 R^5 、環A、B、V、W、Akはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。

【0158】製造方法27
 ここで述べる製造方法は、一般式〔I〕で示される化合物のうち、 R^1 がアリール基又はヘテロアリール基であって、該アリール基又はヘテロアリール基に、置換基としてメチルアミノ基を有する化合物、及び一般式〔II〕で示される化合物のうち $\text{R}^{21'}$ がメチル基である化合物を製造するのに適する。

【化85】



【0159】第52工程

第9工程で得られる一般式〔I-7〕で示される化合物を、テトラヒドロフラン又は1, 4-ジオキサン等の溶媒中、水素化リチウムアルミニウム等の還元剤を用いて還元反応を行うことにより、一般式〔I〕で示される化合物のうち、 R^1 がアリール基又はヘテロアリール基であって、該アリール基又はヘテロアリール基に、置換基としてメチルアミノ基を有する化合物〔I-60〕(R^2 、環A、B、環C、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)が得られる。

【0160】第53工程

第52工程で得られる一般式〔I-60〕で示される化合物を、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジクロロメタン、1, 2-ジクロロエタン又はクロロホルム等の溶媒中、ホスゲン、クロロ炭酸トリクロロメチル又はトリホスゲン等のホスゲン等価体と反応させる。次いで一般式(xxv) (R^{22} 、 R^{23} はそれぞれ前記と同様の意味を表す。)で表されるアミン化合物と反応させることによって、一般式〔II-4〕(R^2 、 R^{22} 、 R^{23} 、環A、B、環C、V、Wはそれぞれ前記と同様の意味を表す。)で示される化合物が得られる。

【0161】かくして得られる一般式〔I〕で示される本発明化合物はFasリガンド産生抑制作用、FasリガンドmRNA上昇抑制作用、TNF- α 産生抑制作用、IFN- γ 産生抑制作用、アポトーシス抑制作用、HIV増殖抑制作用、肝炎抑制作用を有する。本発明化合物をアポトーシス抑制剤、抗HIV剤等の抗ウイルス剤、肝炎治療剤、GVHD治療剤、自己免疫疾患治療剤として用いる場合、通常全身的、あるいは局所的に、経口又は非経口で投与される。

【0162】投与量は年齢、体重、症状、治療効果、投与方法、処理時間等により異なるが、通常成人一人当たり0.01mg乃至1gの範囲で、一日一回から数回経口あるいは非経口投与される。

【0163】本発明化合物を経口投与のための固体組成物にする場合、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤等の剤形が可能である。このような固体組成物においては、一つ又はそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、分散剤又は吸着剤等、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微晶性セルロース、澱粉、ポリビニルヒドリン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム又は無水ケイ酸末等と混合される。

又、組成物は常法に従って、希釈剤以外の添加剤を混合させてもよい。

【0164】錠剤又は丸剤に調製する場合は、必要により白糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース又はヒドロキシメチルセルロースフタレート等の胃溶性あるいは腸溶性物質のフィルムで皮膜してもよいし、2以上の層で皮膜してもよい。さらに、ゼラチン又はエチルセルロースのような物質のカプセルにしてもよい。

【0165】経口投与のための液体組成物にする場合は、薬剤的に許容される乳濁剤、溶解剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等の剤形が可能である。用いる希釈剤としては、例えば精製水、エタノール、植物油又は乳化剤等がある。又、この組成物は希釈剤以外に浸潤剤、懸濁剤、甘味剤、風味剤、芳香剤又は防腐剤等のような補助剤を混合させてもよい。

【0166】非経口のための注射剤に調製する場合は、無菌の水溶性若しくは非水性の溶液剤、可溶化剤、懸濁剤または乳化剤を用いる。水性の溶液剤、可溶化剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水、生理食塩水シクロデキストリン及びその誘導体、トリエタノールアミン、ジエタノールアミン、モノエタノールアミン、トリエチルアミン等の有機アミン類あるいは無機アルカリ溶液等がある。

【0167】水溶性の溶液剤にする場合、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコールあるいはオリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類等を用いてもよい。又、可溶化剤として、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、蔗糖脂肪酸エステル等の界面活性剤(混合ミセル形成)、又はレシチンあるいは水添レシチン(リポソーム形成)等も用いられる。又、植物油等非水溶性の溶解剤と、レシチン、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油又はポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール等からなるエマルジョン製剤にすることもできる。

【0168】非経口投与のためのその他の組成物としては、一つ又はそれ以上の活性物質を含み、それ自体公知の方法により処方される外用液剤、軟膏のような塗布剤、座剤又はベッサリー等にしてもよい。

【0169】

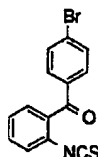
【実施例】本発明に係る一般式〔I〕で示される化合物及びその製造方法を、以下の参考例、実施例によって具体的に説明する。しかしながら、本発明はこれらの実施

例に限定されるものではないことは勿論である。

【0170】参考例1（第1工程）

2-（4-プロモベンゾイル）フェニルイソチオシアネート

【化86】



米国特許第4144233号明細書に記載の方法に従って、チオホスゲン(1.67ml)及び2-アミノフェニル 4-プロモフェニル ケトン(5.52g)より、表記化合物(5.2g)を淡黄色固体として得た。

FAB(+) MS(低分解能) 319

【0171】参考例2～4（第1工程）

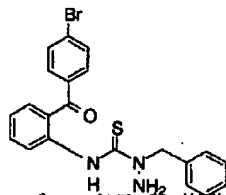
参考例1と同様にして、参考例2～参考例4の化合物を得た。これらを表1に示す。

【表1】

参考例	A	R ¹	
2			¹ H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl ₃) 1.62(9H,s), 7.35-7.40(2H,m), 7.48-7.55(2H,m), 7.81(2H,d,J=8.5Hz), 8.09(2H,d,J=8.5Hz)
3			FAB(+) MS(低分解能) 289
4			FAB(+) MS(低分解能) 275

【0172】参考例5（第2工程）

N-〔2-（4-プロモベンゾイル）フェニル〕-1-（4-メトキシベンジル）ヒドラジンカルボチオアミド
【化87】



4-メトキシベンジルヒドラジン塩酸塩(4.15g)をメタノール(50ml)に溶解させ、氷冷した後トリエチルアミン(3.38ml)を5分間で滴下した。この反応混合物に、参考例1で得られた2-（4-プロモベンゾイル）フェニル

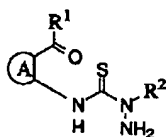
イソチオシアネート(5.2g)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液を氷冷して加え、氷冷下で15分、室温で40分間攪拌させた。反応終了後、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル(200ml)に溶解させ、水で二回洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾別後、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をジエチルエーテルより結晶化することにより、表記化合物(5.1g)を淡黄色結晶として得た。

融点 173.0～174.5℃

【0173】参考例6～8（第2工程）

参考例5と同様にして、参考例6～参考例8の化合物を得た。これらを表2に示す。

【表2】

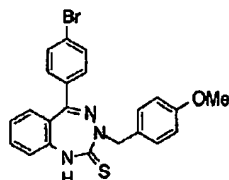


参考例	A	R ¹	R ²	
6				¹ H NMR (300MHz, ppm, CDCl ₃) 1.62(9H, s), 3.75(2H, br s), 3.79(3H, s), 5.39(2H, s), 6.87(2H, d, J=8.6Hz), 7.16(1H, t, J=4.2Hz), 7.29(2H, d, J=8.6Hz), 7.43(1H, d, J=9.3Hz), 7.58-7.60(1H, m), 7.82(2H, d, J=8.4Hz), 8.07(2H, d, J=8.4Hz), 8.79(1H, d, J=8.2Hz)
7				融点 171.0 ~ 172.5 °C
8				¹ H NMR (300MHz, ppm, CDCl ₃) 3.74(2H, br s), 3.80(3H, s), 5.24(2H, s), 6.87(2H, d, J=8.7Hz), 7.17(2H, d, J=8.4Hz), 7.21-7.25(1H, m), 7.43(2H, d, J=8.4Hz), 7.81-7.85(3H, m), 8.59-8.60(1H, m), 10.6(1H, br s)

【0174】参考例9（第3工程）

5-（4-ブロモフェニル）-3-（4-メトキシベンジル）-1, 3-ジヒドロベンゾ[e][1, 2, 4]トリアゼピン-2-チオン

【化88】



参考例5で得られたN-[2-（4-プロモベンゾイル）フェニル]-1-（4-メトキシベンジル）ヒドラ

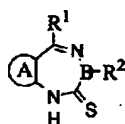
ジンカルボチオアミド(5.0g)をエタノール(50ml)に懸濁させ、p-トルエンスルホン酸-水和水(190mg)を加えて、1時間加熱還流させた。反応終了後、減圧濃縮して得られた残渣をクロロホルム(50ml)に溶解させ、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、乾燥剤を濾別後、濾液を濃縮して析出した結晶を濾取することにより、表記化合物(4.6g)を黄色結晶として得た。

融点 158.0~159.5°C

【0175】参考例10~12（第3工程）

参考例9と同様にして、参考例10~参考例12の化合物を得た。これらを表3に示す。

【表3】

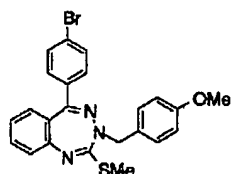


参考例	A	R ¹	B	R ²	
10			N		¹ H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl ₃) 1.59(9H, s), 3.79(3H, s), 5.30(2H, s), 6.83(2H, d, J=8.7Hz), 6.88-6.96(2H, m), 7.06-7.08(1H, m), 7.25-7.30(3H, m), 7.44-7.48(2H, m), 7.93(2H, d, J=8.5Hz)
11			N		融点 192.5 ~ 194.0 °C
12			N		¹ H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl ₃) 3.79(3H, s), 5.34(2H, s), 6.84(2H, d, J=8.7Hz), 7.03-7.07(1H, m), 7.14(2H, d, J=8.6Hz), 7.28-7.33(5H, m), 8.39(1H, s), 8.47-8.49(1H, m)

【0176】参考例13（第4工程）

5-（4-ブロモフェニル）-3-（4-メトキシベンジル）-2-メチルチオ-3H-ベンゾ[e][1, 2, 4]トリアゼピン

【化89】



参考例9で得られた5-（4-ブロモフェニル）-3-（4-メトキシベンジル）-1, 3-ジヒドロベンゾ[e][1, 2, 4]トリアゼピン-2-チオン(4.5g)をアセトン(45ml)に溶解させ、炭酸カリウム(13.8g)を

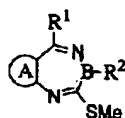
加えて、アルゴン雰囲気下、室温で30分間攪拌した。これを氷冷した後、ヨウ化メチル(0.74ml)を加え、氷冷下で3時間、室温で30分間攪拌した。反応終了後、反応液を濾過し、減圧濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルに溶解し、5%クエン酸水溶液、水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、乾燥剤を濾別後、濾液を減圧濃縮することにより、表記化合物(4.4g)を不定形固体として得た。

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.53(3H, s), 3.78(3H, s), 4.69(2H, s), 6.82(2H, d, J=8.7Hz), 6.93-6.97(2H, m), 7.13-7.25(5H, m), 7.41-7.44(3H, m)

【0177】参考例14～16（第4工程）

参考例13と同様にして、参考例14～参考例16の化合物を得た。これらを表4に示す。

【表4】

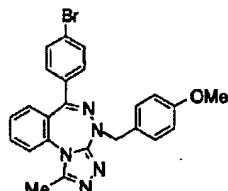


参考例	A	R ¹	B	R ²	¹ H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl ₃)
14			N		1.58(9H, s), 2.54(3H, s), 3.79(3H, s), 4.72(2H, s), 6.83(2H, d, J=8.7Hz), 6.85-6.96(2H, m), 7.14(1H, d, J=8.1Hz), 7.25(2H, d, J=8.6Hz), 7.35(2H, d, J=8.4Hz), 7.36-7.41(1H, m), 7.91(2H, d, J=8.5Hz)
15			N		2.38(3H, s), 2.52(3H, s), 3.78(3H, s), 4.69(2H, s), 6.77-6.84(2H, m), 6.98(1H, s), 7.21-7.30(6H, m)
16			N		2.62(3H, s), 3.79(3H, s), 4.71(2H, s), 6.83(2H, d, J=8.8Hz), 6.92-6.96(1H, m), 7.21-7.33(7H, m), 8.57-8.60(1H, m)

【0178】実施例1 (第5工程)

6-(4-ブロモフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

【化90】



参考例13で得られた5-(4-ブロモフェニル)-3-(4-メトキシベンジル)-2-メチルチオ-3H-ベンゾ[e][1, 2, 4]トリアゼピン(4.3g)、アセチルヒドラジン(1.3g)及びp-トルエンスルホン酸-水合物(175mg)をn-ブタノール(50ml)に溶解させ、110℃で18時間加熱撹拌した。反応終了後、減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、乾燥剤を濾別後、濾液を減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル-n-ヘキサンで結晶化することにより、表記化合物(3.3g)を結晶として得た。

融点 204.5~205.5℃

【0179】実施例2~4 (第5工程)

参考例14で得られた4-[3-(4-メトキシベンジル)-2-メチルチオ-3H-ベンゾ[e][1, 2, 4]トリアゼピン-5-イル]安息香酸 tert-ブチルエステル、参考例15で得られた5-(4-クロ

ロフェニル)-3-(4-メトキシベンジル)-8-メチル-2-メチルチオ-3H-ベンゾ[e][1, 2, 4]トリアゼピン、参考例16で得られた5-(4-クロロフェニル)-3-(4-メトキシベンジル)-2-メチルチオ-3H-ピリド[2, 3-e][1, 2, 4]トリアゼピンより、実施例1と同様にして、実施例2~実施例4の化合物を得た。これらを表5に示す。

実施例2

4-[4-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]安息香酸 tert-ブチルエステル

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 1.59(9H, s), 2.61(3H, s), 3.80(3H, s), 4.85-5.12(2H, m), 6.85(2H, d, J=8.7Hz), 7.14(1H, d, J=8.0Hz), 7.31-7.36(4H, m), 7.44(2H, d, J=8.5Hz), 7.60-7.63(1H, m), 7.94(2H, d, J=8.5Hz)

実施例3

6-(4-クロロフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-1, 9-ジメチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

融点 213.5~216.5℃ (再結晶溶媒: クロロホルム-ジエチルエーテル)

実施例4

6-(4-クロロフェニル)-4-(4-メトキシベンジル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10, 10b-ヘキサアザベンゾ[e]アズレン

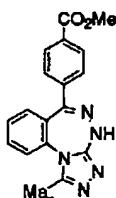
¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.72(3H, s), 3.80(3H, s), 4.99(2H, s), 6.86(2H, d, J=8.7Hz), 7.27-7.35(7H, m), 7.50-7.53(1H, m), 8.61-8.63(1H, m)

実施例	A	R ¹	B	R ²	V	W
2			N		C-Me	N
3			N		C-Me	N
4			N		C-Me	N

【0181】参考例17（第6工程）

4-〔1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタザベンゾ[e]アズレン-6-イル〕安息香酸メチルエステル

【化91】



実施例2で得られた4-〔4-（4-メトキシベンジル）-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタザベンゾ[e]アズレン-6-イル〕安息香酸tert-ブチルエステル(300mg)のメタンスルホン酸

(0.6ml)溶液を70℃で1時間攪拌した。反応混合物にメタノール(1ml)を加え、1時間加熱還流させた。放冷後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(25ml)とクロロホルム(25ml)を反応混合物に加えた。分離した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾別した。この濾液を減圧濃縮して得られた残渣をクロロホルム-ジエチルエーテルより結晶化することにより、表記化合物(134mg)を無色結晶として得た。

融点 245.5~247℃

【0182】参考例18~20（第6工程）

参考例17と同様にして、参考例18~参考例20の化合物を得た。これらを表6に示す。

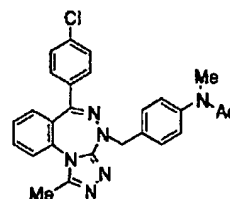
【表6】

参考例	A	R ¹	V	W	
18			C-Me	N	融点 256.5 ~ 257.5 °C
19			C-Me	N	¹ H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl ₃) 2.33(3H,s), 2.48(3H,s), 6.78(2H,br s), 6.97(1H,s), 7.26(1H,s), 7.39-7.53(4H,m), 8.94(1H,s)
20			C-Me	N	¹ H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl ₃) 2.73(3H,s), 7.28-7.47(5H,m), 7.56-7.59(1H,m), 8.31(1H,s), 8.61-8.63(1H,m)

【0183】実施例5（第7工程）

4-〔4-（N-アセチル-N-メチルアミノ）ベンジル〕-6-（4-クロロフェニル）-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタザベンゾ[e]アズレン

【化92】



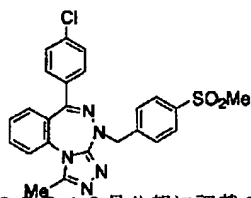
特開平 8-225546 号公報に記載の 6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(270mg)を N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解させ、氷冷した後水素化ナトリウム(60%油性、38mg)を加えてアルゴン雰囲気下室温で 30 分間攪拌した。再び氷冷し、塩化 4-(N-アセチル-N-メチルアミノ)ベンジル(190mg)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液に水を加えてクロロホルムで三回抽出した。有機層を水で五回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、クロロホルム：メタノール＝25：1 溶出液より得られた残渣をクロロホルム-ジエチルエーテルで結晶化することにより、標記化合物(330mg)を結晶として得た。

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 1.87(3H, s), 2.62(3H, s), 3.25(3H, s), 4.80-5.35(2H, m), 7.12(2H, d, J=8.1Hz), 7.20-7.55(9H, m), 7.65(1H, t, J=6.0Hz)

【0184】実施例 6 (第 7 工程)

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(4-メチルスルホニルベンジル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

【化 93】



特開平 8-225546 号公報に記載の 6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(400mg)を N,N-ジメチルホルムアミド(8ml)に溶解させ、氷冷した後水素化ナトリウム(60%油性、62mg)を加えてアルゴン雰囲気下室温で 30 分間攪拌した。再び氷冷し、塩化 4-メチルスルホニルベンジル(291mg)を加えて室温で終夜攪拌した。反応液を氷冷しクエン酸及び水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、クロロホルム：メタノール＝25：1 溶出液より得られた残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルで再結晶することにより、標記化合物(395mg)を結晶として得た。

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.62(3H, s), 3.04(3H, s), 4.90-5.40(2H, m), 7.20-7.50(7H, m), 7.59(2H, d, J=8.4Hz), 7.67(1H, t, J=7.6Hz), 7.87(2H, d, J=8.4Hz)

【0185】実施例 7～18 (第 7 工程)

実施例 5 又は実施例 6 と同様にして、実施例 7～実施例 18 の化合物を得た。これらを表 7 及び表 8 に示す。

実施例 7

6-(4-クロロフェニル)-4-(4-ジメチルアミノカルボニルベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン
¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.62(3H, s), 2.80-3.20(6H, m), 4.80-5.30(2H, m), 7.20-7.50(11H, m), 7.60-7.70(1H, m)

実施例 8

6-(4-クロロフェニル)-4-(4-ジエチルアミノカルボニルベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン
融点 175.5～176.5℃ (再結晶溶媒：酢酸エチル)

実施例 9

6-(4-クロロフェニル)-4-(4-ジプロピルアミノカルボニルベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン
¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 0.60-1.10(6H, m), 1.40-1.90(4H, m), 2.62(3H, s), 3.10-3.60(4H, m), 4.80-5.30(2H, m), 7.10-7.80(12H, m)

実施例 10

4-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イルメチル]安息香酸メチルエステル
融点 137～139℃ (再結晶溶媒：ジエチルエーテル)

実施例 11

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(4-メチルチオベンジル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン
融点 171.5～173.0℃ (再結晶溶媒：メタノール-ジエチルエーテル)

【0186】実施例 12

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-[4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ベンジル]-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン
¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 1.08-2.00(4H, m), 2.62(3H, s), 3.43(2H, t, J=6.6Hz), 3.64(2H, t, J=6.6Hz), 4.97(1H, d, J=15.0Hz), 5.15(1H, d, J=15.0Hz), 7.20-7.49(12H, m), 7.63(1H, t, J=7.8Hz)

実施例 13

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(4-ピロリジン-1-イルスルホニルベンジル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン
融点 245.9～247.6℃ (再結晶溶媒：クロロホルム-ジエチルエーテル)

実施例 14

6-(4-クロロフェニル)-4-[3-(4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イル)ベンジル]-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ

[e] アズレン

^1H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl_3) 2.61 (3H, s), 4.05 (2H, t, $J=9.3\text{Hz}$), 4.16 (2H, t, $J=9.3\text{Hz}$), 4.80-5.30 (2H, m), 7.10-8.10 (12H, m)

実施例 15

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(2-プロピニル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

^1H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl_3) 2.25-2.35 (1H, m), 2.61 (3H, s), 4.50-4.75 (2H, m), 7.20-7.75 (8H, m)

実施例 16

4-(2-ブチニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

融点 226.5~229.5 $^{\circ}\text{C}$ (再結晶溶媒: ジクロロメタン-ジエチルエーテル)

【0187】 実施例 17

6-(4-クロロフェニル)-4-シアノメチル-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

^1H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl_3) 2.63 (3H, s), 4.55-4.80 (2H, m), 7.30-7.60 (7H, m), 7.68 (1H, dt, $J=8.0\text{Hz}$, 1.5Hz)

実施例 18

6-(4-クロロフェニル)-4-(2,2-ジメトキシエチル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

^1H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl_3) 2.60 (3H, s), 3.20-3.50 (6H, m), 3.80-4.30 (2H, m), 4.76 (1H, t, $J=5.4\text{Hz}$), 7.20-7.70 (8H, m)







【0188】

【表 7】

実施例	A	R ¹	B	R ²	V	W
7			N		C-Me	N
8			N		C-Me	N
9			N		C-Me	N
10			N		C-Me	N
11			N		C-Me	N
12			N		C-Me	N
13			N		C-Me	N
14			N		C-Me	N
15			N		C-Me	N
16			N		C-Me	N

【0189】

【表 8】

実施例	A	R ¹	B	R ²	V	W
17			N		C-Me	N
18			N		C-Me	N

【0190】実施例19～30（第7工程）

特開平8-225546号公報に記載の1-メチル-6-フェニル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、参考例18で得られた6-(4-プロモフェニル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、特開平8-225546号公報に記載の1-メチル-6-(4-メチルフェニル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、参考例17で得られた4-(1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル)安息香酸メチルエステル、特開平8-225546号公報に記載の1, 9-ジメチル-6-フェニル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン、参考例19で得られた6-(4-クロロフェニル)-1, 9-ジメチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレンより、実施例5又は実施例6と同様にして、実施例19～実施例30の化合物を得た。これらを表9及び表10に示す。

【0191】実施例19

4-(4-シアノベンジル)-1-メチル-6-フェニル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

融点 215～216.5℃（再結晶溶媒：クロロホルム-ジエチルエーテル）

実施例20

4-(4-プロモベンジル)-6-(4-プロモフェニル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

融点 248.5～249.5℃（再結晶溶媒：クロロホルム-メタノール）

実施例21

4-[4-(N-アセチル-N-メチルアミノ)ベンジル]-1-メチル-6-(4-メチルフェニル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 1.87(3H, s), 2.37(3H, s), 2.62(3H, s), 3.25(3H, s), 4.80-5.30(2H, m), 7.00-7.70(12H, m)

実施例22

1-メチル-6-(4-メチルフェニル)-4-(4-メチルスルホニルベンジル)-4H-2, 3, 4, 5,

10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.36(3H, s), 2.63(3H, s), 3.06(3H, s), 4.90-5.40(2H, m), 7.10-8.00(12H, m)

実施例23

4-[1-メチル-6-(4-メチルフェニル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イルメチル]安息香酸メチルエステル

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.35(3H, s), 2.65(3H, s), 3.90(3H, s), 4.90-5.30(2H, m), 7.00-8.10(12H, m)

【0192】実施例24

1-メチル-6-(4-メチルフェニル)-4-(4-(ピロリジン-1-イルカルボニル)ベンジル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 1.80-2.00(4H, m), 2.36(3H, s), 2.62(3H, s), 3.43(2H, t, J=6.6Hz), 3.64(2H, t, J=6.6Hz), 4.95(1H, d, J=15.0Hz), 5.14(1H, d, J=15.0Hz), 7.12(2H, d, J=7.8Hz), 7.20-7.48(9H, m), 7.62(1H, t, J=7.8Hz)

実施例25

4-[4-(4-クロロベンジル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]安息香酸メチルエステル

融点 186～187.5℃（再結晶溶媒：酢酸エチル）

実施例26

4-[4-(4-シアノベンジル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]安息香酸メチルエステル

融点 239.5～241℃（再結晶溶媒：酢酸エチル）

実施例27

4-(3, 4-ジクロロベンジル)-1, 9-ジメチル-6-フェニル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

融点 158～159℃（再結晶溶媒：ジエチルエーテル）

実施例28

4-(4-シアノベンジル)-1, 9-ジメチル-6-フェニル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

融点 214～216℃（再結晶溶媒：酢酸エチル-n-ヘキサン）

【0193】実施例29

6-(4-クロロフェニル)-4-(4-シアノベンジ

ル) -1, 9-ジメチル-4H-2, 3, 4, 5, 10
b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン

融点 206.5~208.0℃ (再結晶溶媒: クロロホルム-ジエチルエーテル)

実施例30

6-(4-クロロフェニル)-4-(4-ジエチルアミノカルボニルベンジル)-1, 9-ジメチル-4H-

2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン

融点 195~196℃ (再結晶溶媒: クロロホルム-ジエチルエーテル-n-ヘキサン)

【0194】

【表9】

実施例	A	R ¹	B	R ²	V	W
19			N		C-Me	N
20			N		C-Me	N
21			N		C-Me	N
22			N		C-Me	N
23			N		C-Me	N
24			N		C-Me	N
25			N		C-Me	N
26			N		C-Me	N
27			N		C-Me	N
28			N		C-Me	N

【0195】

【表10】

実施例	A	R ¹	B	R ²	V	W
29			N		C-Me	N
30			N		C-Me	N

【0196】実施例31~36 (第7工程)

特開平8-225546号公報に記載の2, 9-ジメチル-4-フェニル-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ [2, 3-e] アズレン、4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-5,

6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ [2, 3-e] アズレン、4-(4-クロロフェニル)-2, 3, 9-トリメチル-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ [2, 3-e] アズレン、4-(4-メトキシフェニル)-2, 3, 9-トリメチル-6H-5, 6, 7,

8, 9a-ペンタアザチエノ [2, 3-e] アズレンより、実施例5又は実施例6と同様にして実施例31～実施例36の化合物を得た。これらを表11に示す。

【0197】実施例31

6-(4-クロロベンジル)-2, 9-ジメチル-4-フェニル-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ [2, 3-e] アズレン

融点 128～130℃ (再結晶溶媒: ジエチルエーテル-n-ヘキサン)

実施例32

6-(4-シアノベンジル)-2, 9-ジメチル-4-フェニル-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ [2, 3-e] アズレン

融点 192～195℃ (再結晶溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル)

実施例33

4-(4-クロロフェニル)-6-(4-シアノベンジル)-2-エチル-9-メチル-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ [2, 3-e] アズレン

融点 199～200℃ (再結晶溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル)

実施例34

4-(4-クロロフェニル)-6-(3, 4-ジフルオロベンジル)-2, 3, 9-トリメチル-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ [2, 3-e] アズレン

融点 189～191℃ (再結晶溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル)

実施例35

4-(4-クロロフェニル)-6-(4-シアノベンジル)-2, 3, 9-トリメチル-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ [2, 3-e] アズレン

融点 210～211℃ (再結晶溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル)

実施例36

6-(4-シアノベンジル)-4-(4-メトキシフェニル)-2, 3, 9-トリメチル-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ [2, 3-e] アズレン

融点 171～172℃ (再結晶溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル)

【0198】

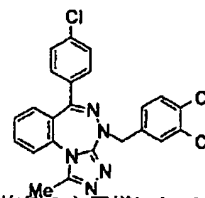
【表11】

実施例	A	R ¹	B	R ²	V	W
31			N		C-Me	N
32			N		C-Me	N
33			N		C-Me	N
34			N		C-Me	N
35			N		C-Me	N
36			N		C-Me	N

【0199】実施例37 (第7工程)

6-(4-クロロフェニル)-4-(3, 4-ジクロロベンジル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン

【化94】



実施例5又は実施例6と同様にして、表記化合物(128mg)を得た。但し、水素化ナトリウム(60%油性)の代わりに水酸化カリウム(88mg)を、塩化4-メチルスルホニルベンジルの代わりに塩化3, 4-ジクロロベンジル(44

μ1)を用いた。

融点 181~183℃ (再結晶溶媒: ジエチルエーテル-n-ヘキサン)

【0200】実施例38~41 (第7工程)

実施例37と同様にして、実施例38~41の化合物を得た。これらを表12に示す。

実施例38

4-(4-クロロフェニル)-6-(3,4-ジクロロベンジル)-2-エチル-9-メチル-6H-5,6,7,8,9a-ペンタアザチエノ[2,3-e]アズレン

融点 151~153℃ (再結晶溶媒: ジエチルエーテル)

実施例39

4-(4-クロロフェニル)-6-(4-フルオロベンジル)-2,3,9-トリメチル-6H-5,6,7,

8,9a-ペンタアザチエノ[2,3-e]アズレン
融点 242~243℃ (再結晶溶媒: ジエチルエーテル)

実施例40

6-(4-クロロベンジル)-4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-5,6,7,8,9a-ペンタアザチエノ[2,3-e]アズレン

融点 230~231℃ (再結晶溶媒: ジエチルエーテル)

実施例41

4-(4-クロロフェニル)-6-(3,4-ジクロロベンジル)-2,3,9-トリメチル-6H-5,6,7,8,9a-ペンタアザチエノ[2,3-e]アズレン

融点 191~193℃ (再結晶溶媒: ジエチルエーテル)

【0201】

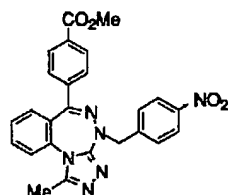
【表12】

実施例	A	R ¹	B	R ²	V	W
38			N		C-Me	N
39			N		C-Me	N
40			N		C-Me	N
41			N		C-Me	N

【0202】実施例42 (第7工程)

4-[1-メチル-4-(4-ニトロベンジル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]安息香酸メチルエステル

【化95】



参考例17で得られた4-(1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル)安息香酸メチルエステル(1.20g)より、実施例5と同様にして、表記化合物(1.22g)を淡黄色結晶として得た。但し、水素化ナトリウム(60%油性)の代わりにリチウムビス(トリメチルシリル)アミド 1Mテトラヒドロフラン溶液(3.78ml)を、塩化4-メチルスルホニルベンジルの代わりに臭化p-ニトロベンジル(855mg)を用いた。

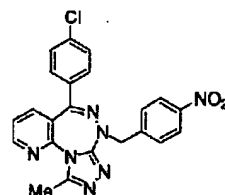
融点 205~206℃ (再結晶溶媒: 酢酸エチル-ジエチル

エーテル)

【0203】実施例43 (第7工程)

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(4-ニトロベンジル)-4H-2,3,4,5,10,10b-ヘキサアザベンゾ[e]アズレン

【化96】



参考例20で得られた6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10,10b-ヘキサアザベンゾ[e]アズレン(150mg)より、実施例42と同様にして、表記化合物(152mg)を得た。

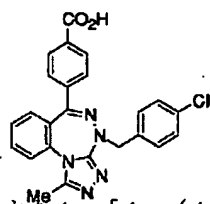
融点 224~226℃ (再結晶溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル)

【0204】実施例44 (第8工程)

4-[4-(4-クロロベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]ア

ズレン-6-イル] 安息香酸

【化97】



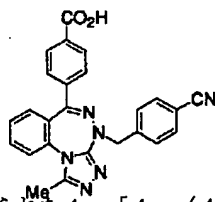
実施例25で得られた4-[4-(4-クロロベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]安息香酸メチルエステル(2.24g)のメタノール(45ml)懸濁液に1N水酸化ナトリウム水溶液(9.8ml)を加えた。この混合物を50℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を放冷後、減圧濃縮した。残渣にジエチルエーテル、水を加え、水層を分離した。得られた水層を5%硫酸水素カリウム水溶液(50ml)で酸性とし、析出物をクロロホルムで二回抽出した。このクロロホルム層を塩化ナトリウム水溶液で三回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して得られた残渣をクロロホルム-ジエチルエーテルで結晶化することにより、表記化合物(2.09g)を無色結晶として得た。

融点 247~248℃

【0205】実施例45 (第8工程)

4-[4-(4-シアノベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]安息香酸

【化98】



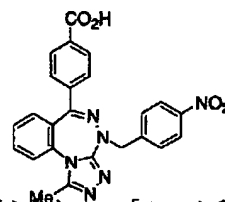
実施例26で得られた4-[4-(4-シアノベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]安息香酸メチルエステル(630mg)より、実施例44と同様にして、表記化合物(446mg)を得た。

融点 190~192℃ (再結晶溶媒: クロロホルム-ジエチルエーテル)

【0206】実施例46 (第8工程)

4-[1-メチル-4-(4-ニトロベンジル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]安息香酸

【化99】



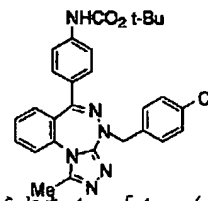
実施例42で得られた4-[1-メチル-4-(4-ニトロベンジル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]安息香酸メチルエステル(97.1mg)を1,4-ジオキサン(0.5ml)に溶解させ、これに濃塩酸(0.8ml)を加え、100℃で7時間加温した。反応液を減圧濃縮し、残渣に1N水酸化ナトリウムを加えて塩基性水溶液とした後、酢酸エチルで洗浄した。塩基性溶液を1N塩酸で酸性にし、不溶性の固体生成物を生成させた。この物質をメタノール-酢酸エチル-ジエチルエーテルで再結晶することにより、表記化合物(79.4mg)を淡黄色結晶として得た。

融点 290℃

【0207】実施例47 (第9工程)

4-[4-(4-クロロベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]フェニルカルバミン酸 tert-ブチルエステル

【化100】



実施例44で得られた4-[4-(4-クロロベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]安息香酸(350mg)、ジフェニルリン酸アジド(diphenylphosphoryl azide; DPPA, 0.18ml)、トリエチルアミン(0.12ml)のtert-ブチルアルコール(7ml)溶液を18時間加熱還流させた。反応液を放冷後、減圧濃縮した。得られた残渣に5%硫酸水素カリウム水溶液および酢酸エチルを加え、有機層を分離した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに供し、クロロホルム:メタノール=50:1溶出液より、表記化合物(395mg)を淡黄色不定形固体として得た。

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 1.52(9H, s), 2.61(3H, s), 4.86-5.09(2H, m), 6.63(1H, s), 7.24-7.38(11H, m), 7.59-7.62(1H, m)

【0208】実施例48~49 (第9工程)

実施例45で得られた4-[4-(4-シアノベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタア

ザベンゾ [e] アズレン-6-イル] 安息香酸、実施例 46 で得られた 4- [1-メチル-4- (4-ニトロベンジル) -4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン-6-イル] 安息香酸より、実施例 47 と同様にして、実施例 48 ~ 実施例 49 の化合物を得た。これらを表 13 に示す。

実施例 48

4- [4- (4-シアノベンジル) -1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン-6-イル] フェニルカルバミン酸 tert-ブチルエステル

^1H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl_3) 1.52 (9H, s), 2.62 (3H, s), 4.95-5.19 (2H, m), 6.59 (1H, s), 7.27-7.40 (7H, m),

7.48 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.59 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.62-7.67 (1H, m)

実施例 49

4- [1-メチル-4- (4-ニトロベンジル) -4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン-6-イル] フェニルカルバミン酸 tert-ブチルエステル

^1H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl_3) 1.51 (9H, s), 2.63 (3H, s), 5.03 (1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 5.15 (1H, d, $J=14.0\text{Hz}$), 6.61 (1H, s), 7.20-7.42 (7H, m), 7.54 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.60-7.69 (1H, m), 8.16 (2H, d, $J=8.7\text{Hz}$)

【0209】

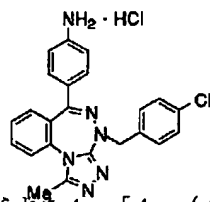
【表 13】

実施例	A	R ¹	B	R ²	V	W
48			N		C-Me	N
49			N		C-Me	N

【0210】実施例 50 (第10工程)

4- [4- (4-クロロベンジル) -1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン-6-イル] フェニルアミン 塩酸塩

【化101】



実施例 47 で得られた 4- [4- (4-クロロベンジル) -1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン-6-イル] フェニルカルバミン酸 tert-ブチルエステル (100mg) を 4N 塩化水素-1,4-ジオキサン溶液 (1.5ml) に溶解し、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をエタノールより結晶化することにより、表記化合物 (62mg) を淡黄色結晶として得た。

融点 183~185℃

【0211】実施例 51 ~ 52 (第10工程)

実施例 48 で得られた 4- [4- (4-シアノベンジル) -1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン-6-イル] フェニルカルバミン酸 tert-ブチルエステルより、実施例 51 と同様にして、実施例 52 の化合物を得た。これらを表 14 に示した。

ンタアザベンゾ [e] アズレン-6-イル] フェニルカルバミン酸 tert-ブチルエステル、実施例 49 で得られた 4- [1-メチル-4- (4-ニトロベンジル) -4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン-6-イル] フェニルカルバミン酸 tert-ブチルエステルより、実施例 50 と同様にして、実施例 51 ~ 実施例 52 の化合物を得た。これらを表 14 に示した。

実施例 51

4- [4- (4-シアノベンジル) -1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン-6-イル] フェニルアミン 塩酸塩

融点 180~190℃ (分解、再結晶溶媒: エタノール-イソプロパノール)



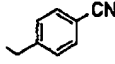


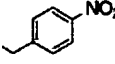
実施例 52

4- [1-メチル-4- (4-ニトロベンジル) -4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン-6-イル] フェニルアミン 塩酸塩

融点 236~237℃ (再結晶溶媒: メタノール-ジエチルエーテル)

【0212】

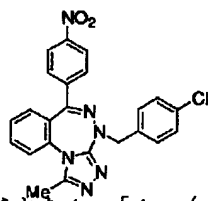
【表 14】

実施例	A	R ¹	B	R ²	V	W
5 1			N		C-Me	N
5 2			N		C-Me	N

【0213】実施例53（第11工程）

4-（4-クロロベンジル）-1-メチル-6-（4-ニトロフェニル）-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペ
ンタアザベンゾ[e]アズレン

【化102】



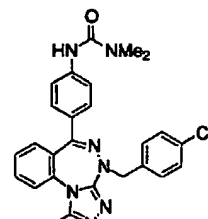
実施例50で得られた4-〔4-（4-クロロベンジル）-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル〕フェニルアミン塩酸塩(135mg)を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルム間で分配し、有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧濃縮して得られた残渣(100mg)を酢酸(2ml)に溶解した。この溶液に過ホウ酸ナトリウム四水和物(sodium peroxoborate tetrahydrate、185mg)を加え、50℃で7時間攪拌した。反応混合物を放冷し、水(20ml)、クロロホルム(20ml)を加えた。分離した有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、クロロホルム：メタノール=98：2溶出液より得られた残渣を酢酸エチルで結晶化することにより、表記化合物(68mg)を淡黄色固体として得た。

融点 240~242℃

【0214】実施例54（第12工程）

3-〔4-〔4-（4-クロロベンジル）-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル〕フェニル〕-1, 1-ジメチルウレア

【化103】



実施例50で得られた4-〔4-（4-クロロベンジル）-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル〕フェニルアミン塩酸塩(500mg)のピリジン(1ml)溶液に、塩化N,N-ジメチルカルバモイル(143mg)を加え、室温で1.5時間、70℃で1.5時間攪拌した。反応液を放冷し、5%硫酸水素カリウム水溶液(30ml)に注いで、酢酸エチル(100ml)で抽出した。5%硫酸水素カリウム水溶液(30ml)で二回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30ml)、飽和塩化ナトリウム水溶液(30ml)で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、クロロホルム：メタノール=97：3溶出液より得られた残渣をクロロホルム-ジエチルエーテルで結晶化することにより、表記化合物(491mg)を淡黄色結晶として得た。

融点 262~263℃

【0215】実施例55~62（第12工程）

実施例50で得られた4-〔4-（4-クロロベンジル）-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル〕フェニルアミン塩酸塩、

実施例52で得られた4-〔1-メチル-4-（4-ニトロベンジル）-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル〕フェニルアミン塩酸塩より、実施例54と同様にして実施例55~実施例62の化合物を得た。これらを表15に示す。

実施例55

1, 1-ジメチル-3-〔4-〔1-メチル-4-（4-ニトロベンジル）-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル〕フェニル〕ウレア

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.63(3H, s), 3.04(6H, s), 5.03(1H, d, J=15.5Hz), 5.21(1H, d, J=15.5Hz), 6.42(1H, s), 7.26-7.43(7H, m), 7.54(2H, d, J=8.8Hz), 7.65(1

H, dt, J=7.7, 2.1Hz), 8.16(2H, d, J=8.8Hz)

実施例 56

1, 1-ジエチル-3-[4-[4-(4-クロロベンジル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]フェニル]ウレア

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 1.23(6H, t, J=7.3Hz), 2.61(3H, s), 3.38(4H, q, J=7.3Hz), 4.86-5.09(2H, m), 6.39(1H, s), 7.18-7.39(11H, m), 7.63(1H, m)

実施例 57

1-メチル-3-[4-[4-(4-クロロベンジル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]フェニル]-1-フェニルウレア

融点 243.5~245.0℃ (再結晶溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル)

実施例 58

1-メチル-3-[4-[1-メチル-4-(4-ニトロベンジル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]フェニル]-1-フェニルウレア

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.62(3H, s), 3.34(3H, s), 5.01(1H, d, J=13.9Hz), 5.19(1H, d, J=13.9Hz), 6.34(1H, s), 7.21-7.42(11H, m), 7.47-7.54(3H, m), 7.64(1H, dt, J=7.7, 1.5Hz), 8.14(2H, d, J=8.4Hz)

実施例 59

4-(4-クロロベンジル)-1-メチル-6-[4-(ピロリジン-1-イルカルボニルアミノ)フェニル]-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

融点 158~161℃ (再結晶溶媒: 酢酸エチル-ジエチルエーテル)

【0216】実施例 60

1-メチル-4-(4-ニトロベンジル)-6-[4-(ピロリジン-1-イルカルボニルアミノ)フェニル]-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 1.92-2.00(4H, m), 2.62(3H, s), 3.47(4H, t, J=6.6Hz), 5.00(1H, d, J=15.5Hz), 5.21(1H, d, J=15.5Hz), 6.29(1H, s), 7.20-7.45(7H, m), 7.53(2H, d, J=8.4Hz), 7.65(1H, t, J=8.4Hz), 8.16(2H, d, J=8.4Hz)

実施例 61

4-(4-クロロベンジル)-1-メチル-6-(4-モルホリノカルボニルアミノフェニル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

融点 175~176℃ (再結晶溶媒: クロロホルム-ジエチルエーテル)

実施例 62

1-メチル-4-(4-ニトロベンジル)-6-(4-モルホリノカルボニルアミノフェニル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.63(3H, s), 3.49(4H, t, J=5.1Hz), 3.75(4H, t, J=5.1Hz), 5.03(1H, d, J=15.5Hz), 5.21(1H, d, J=15.5Hz), 6.52(1H, s), 8.20-8.42(7H, m), 7.53(2H, d, J=8.4Hz), 7.66(1H, t, J=7.7Hz), 8.16(2H, d, J=8.4Hz)

【0217】

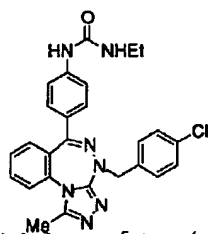
【表 15】

実施例	A	R ¹	B	R ²	V	W
55			N		C-Me	N
56			N		C-Me	N
57			N		C-Me	N
58			N		C-Me	N
59			N		C-Me	N
60			N		C-Me	N
61			N		C-Me	N
62			N		C-Me	N

【0218】実施例63（第12工程）

1-エチル-3-[4-[4-(4-クロロベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペントアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]フェニル]ウレア

【化104】



実施例50で得られた4-[4-(4-クロロベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペントアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]フェニルア

ミン 塩酸塩(90mg)、トリエチルアミン(20mg)のクロロホルム(1ml)溶液にエチルイソシアネート(40mg)を加えて、室温で1時間、60℃で4時間攪拌した。反応液を放冷し、クロロホルム(20ml)を加えた。5%硫酸水素カリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)、飽和塩化ナトリウム水溶液(10ml)で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、クロロホルム：メタノール=96：4溶出液より得られた残渣をクロロホルム-ジエチルエーテルで結晶化することにより、表記化合物(85mg)を淡黄色結晶として得た。

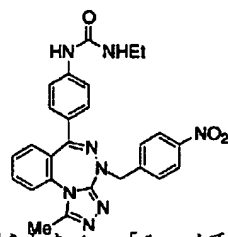
融点 179~180℃

【0219】実施例64（第12工程）

1-エチル-3-[4-[1-メチル-4-(4-ニトロベンジル)-4H-2,3,4,5,10b-ペント

アザベンゾ[e]アズレン-6-イル]フェニル]ウレア

【化105】



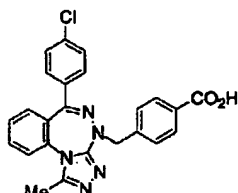
実施例52で得られた4-[1-メチル-4-(4-ニトロベンジル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]フェニルアミン塩酸塩(90mg)より、実施例63と同様にして、表記化合物(67mg)を得た。

融点 261.2~261.8℃(再結晶溶媒:クロロホルム)

【0220】実施例65(第13工程)

4-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イルメチル]安息香酸

【化106】



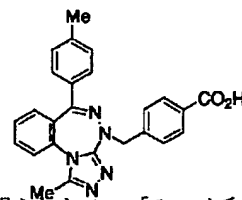
実施例10で得られた4-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イルメチル]安息香酸メチルエステル(171mg)のエタノール(1ml)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(0.37ml)を加え、室温で5時間、さらに45℃で4時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルと水を加えた。水層を分離し、氷冷下、1N塩酸でpH3に調整した。析出した残渣を酢酸エチルで抽出し、有機層を三回水洗した。この有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾別後、減圧濃縮した。得られた残渣をクロロホルム-酢酸エチルの混合溶媒で結晶化することにより、表記化合物(105.6mg)を無色結晶として得た。

融点 190~193℃

【0221】実施例66(第13工程)

4-[1-メチル-6-(4-メチルフェニル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イルメチル]安息香酸

【化107】



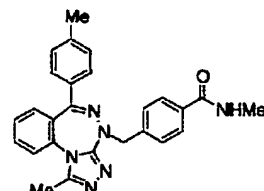
実施例23で得られた4-[1-メチル-6-(4-メチルフェニル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]安息香酸メチルエステル(2.25g)のエタノール(22ml)溶液に、2N水酸化ナトリウム水溶液(5.14ml)を加え、室温で14時間攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、残渣に水(12.1ml)、4N塩酸(3.50ml)を氷冷下に加え、室温で10分間攪拌した。析出した固体を濾取、水洗することにより、表記化合物(1.96g)を無色結晶として得た。

¹H NMR(300MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 2.33(3H, s), 2.55(3H, s), 4.86(1H, d, J=14.1Hz), 5.06(1H, d, J=14.1Hz), 7.15-7.30(4H, m), 7.40-7.50(3H, m), 7.68-7.80(2H, m), 7.88(2H, d, J=8.2Hz)

【0222】実施例67(第14工程)

N-メチル-4-[1-メチル-6-(4-メチルフェニル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イルメチル]ベンズアミド

【化108】



実施例66で得られた4-[1-メチル-6-(4-メチルフェニル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イルメチル]安息香酸(250mg)及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(108mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解させた。氷冷下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(WSC・HCl, 136mg)、トリエチルアミン(286μl)及びメチルアミン塩酸塩(100mg)を順次加え、室温で終夜攪拌した。反応終了後、反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解した。これを0.5N水酸化ナトリウム水溶液で三回、さらに水で四回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して得られた残渣をクロロホルム-ジエチルエーテルで結晶化することにより、表記化合物(228mg)を結晶として得た。

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.35(3H, s), 2.61(3H, s), 3.00(3H, d, J=3.3Hz), 4.80-5.30(2H, m), 6.10-6.30(1H, m), 7.00-7.80(12H, m)

【0223】実施例68~73(第14工程)

実施例65で得られた4-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イルメチル]安息香酸

ル) - 1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン-4-イルメチル] 安息香酸より、実施例 67 と同様にして、実施例 68~実施例 73 の化合物を得た。これらを表 16 に示す。

実施例 68

4- [6- (4-クロロフェニル) - 1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン-4-イルメチル] ベンズアミド

¹H NMR (300MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 2.51 (3H, s), 4.75-5.10 (2H, m), 7.10-8.00 (14H, m)

実施例 69

N-メチル-4- [6- (4-クロロフェニル) - 1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン-4-イルメチル] ベンズアミド

¹H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.62 (3H, s), 3.00 (3H, d, J=4.9Hz), 4.80-5.30 (2H, m), 6.10-6.30 (1H, m), 7.10-7.80 (12H, m)

実施例 70

N-プロピル-4- [6- (4-クロロフェニル) - 1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン-4-イルメチル] ベンズアミド

¹H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 0.98 (3H, t, J=7.4Hz), 1.54-1.78 (2H, m), 2.62 (3H, s), 3.38-3.45 (2H, m), 4.97 (1H, d, J=12.4Hz), 5.16 (1H, d, J=12.4Hz), 6.05-6.20 (1H, m), 7.15-7.80 (12H, m)

実施例 71

6- (4-クロロフェニル) - 1-メチル-4- (4-メチルピペラジノカルボニルベンジル) - 4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン ¹H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.32 (3H, s), 2.35-2.50 (4H, m), 2.62 (3H, s), 3.40-3.55 (2H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 4.90-5.20 (2H, m), 7.20-7.45 (11H, m), 7.60-7.70 (1H, m)

実施例 72

N, N-ジメチル-4- [1-メチル-6- (4-メチルフェニル) - 4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン-4-イルメチル] ベンズアミド

¹H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.36 (3H, s), 2.62 (3H, s), 2.80-3.20 (6H, m), 4.80-5.30 (2H, m), 7.00-7.70 (12H, m)

実施例 73

N, N-ジエチル-4- [1-メチル-6- (4-メチルフェニル) - 4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン-4-イルメチル] ベンズアミド

¹H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 1.00-1.40 (6H, m), 2.36 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.10-3.70 (4H, m), 4.80-5.30 (2H, m), 7.00-7.70 (12H, m)

【0224】

【表 16】

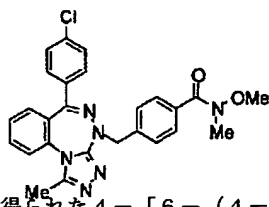
実施例	A	R ¹	B	R ²	V	W
68			N		C-Me	N
69			N		C-Me	N
70			N		C-Me	N
71			N		C-Me	N
72			N		C-Me	N
73			N		C-Me	N

【0225】実施例 74 (第 14 工程)

N-メトキシ-N-メチル-4- [6- (4-クロロフェニル) - 1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン-4-イルメチル]

ベンズアミド

【化 109】

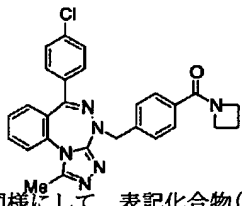


実施例 65 で得られた 4- [6- (4-クロロフェニル) -1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン-4-イルメチル] 安息香酸(500mg)のクロロホルム(5ml)溶液に、氷冷下塩化チオニル(164 μ l)を加え、室温で1時間、50℃で20分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣にクロロホルム(5ml)を加え、氷冷下N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(130mg)及びトリエチルアミン(0.31ml)を加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、クロロホルム：メタノール=19：1 溶出液より、表記化合物(533mg)を得た。

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.62(3H, s), 3.35(3H, s), 3.56(3H, s), 4.80-5.30(2H, m), 7.15-7.70(12H, m)

【0226】実施例 75

6- (4-クロロフェニル) -1-メチル-4- (アゼチジン-1-イルカルボニルベンジル) -4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン
【化110】

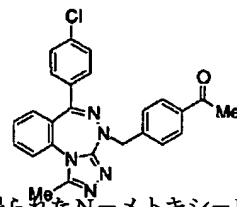


実施例 74 と同様にして、表記化合物(31.9mg)を得た。但し、N, O-ジメチルヒドロキシルアミンの代わりにアゼチジン塩酸塩(28mg)、クロロホルムの代わりにジクロロメタンを用いた。

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.20-2.50(2H, m), 2.62(3H, s), 4.16-4.40(4H, m), 4.96(1H, m), 5.16(1H, m), 7.20-7.42(9H, m), 7.57(2H, d, J=7.8Hz), 7.64(1H, t, J=7.8Hz)

【0227】実施例 76 (第15工程)

4- (4-アセチルベンジル) -6- (4-クロロフェニル) -1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン
【化111】

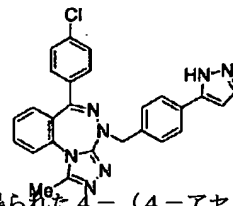


実施例 74 で得られた N-メトキシ-N-メチル-4- [6- (4-クロロフェニル) -1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン-4-イルメチル] ベンズアミド(300mg)のテトラヒドロフラン(3ml)溶液を、アルゴン雰囲気下-30℃で1M臭化メチルマグネシウム-トルエン溶液(2ml)を加え、室温までゆっくりと昇温した。反応液にクエン酸(150mg)を加え、30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルに溶解させて、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別した。濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、クロロホルム：メタノール19：1 溶出液より表記化合物(150mg)を得た。

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.59(3H, s), 2.62(3H, s), 4.90-5.30(2H, m), 7.20-8.00(12H, m)

【0228】実施例 77 (第16工程)

6- (4-クロロフェニル) -1-メチル-4- (ピラゾール-3-イル) ベンジル -4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン
【化112】



実施例 76 で得られた 4- (4-アセチルベンジル) -6- (4-クロロフェニル) -1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ [e] アズレン(150mg)をN, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(1ml)に溶解させ、120℃で12時間攪拌した。反応液にクロロホルム(5ml)を加え、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧濃縮して得られた残渣にエタノール(5ml)及びヒドラジン(200 μ l)を加え、110℃で2時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をクロロホルム-ジエチルエーテルで結晶化することにより、表記化合物(82mg)を結晶として得た。

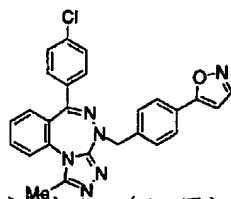
¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.62(3H, s), 4.93-5.17(2H, m), 6.59(1H, d, J=2.5Hz), 7.19-7.44(9H, m), 7.60-

7.71(4H, m)

【0229】実施例78 (第17工程)

6-(4-クロロフェニル)-4-[4-(イソオキサゾール-5-イル)ベンジル]-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

【化113】



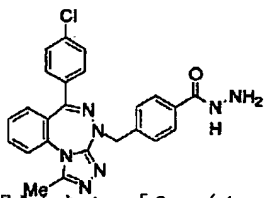
実施例76で得られた4-(4-アセチルベンジル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(150mg)をN,N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール(1.5ml)に溶解させ、110℃で8時間攪拌した。反応液にクロロホルム(5ml)を加え、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧濃縮して得られた残渣にエタノール(5ml)及びヒドロキシルアミン塩酸塩(35mg)を加え、110℃で2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルに溶解して、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、乾燥剤を濾別後、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、クロロホルム：メタノール=19：1溶出液より、表記化合物(57mg)を不定形固体として得た。

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.61(3H, s), 4.90-5.25(2H, m), 6.49(1H, s), 7.21-7.75(12H, m), 8.24(1H, s)

【0230】実施例79 (第18工程)

4-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イルメチル]ベンゾイルヒドラジン

【化114】



実施例10で得られた4-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イルメチル]安息香酸メチルエステル(70mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(0.5ml)に溶解させ、ヒドラジン-水和物(73μl)を加えて室温で23時間攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄

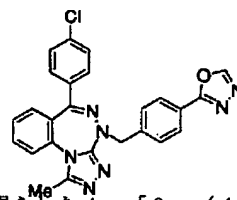
し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別し、濾液をトルエン共沸によって濃縮することにより、表記化合物(67mg)を不定形固体として得た。

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 1.90-2.40(3H, br s), 2.62(3H, s), 4.90-5.20(2H, m), 7.20-7.50(9H, m), 7.60-7.70(3H, m)

【0231】実施例80 (第19工程)

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-[4-(1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)ベンジル]-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

【化115】



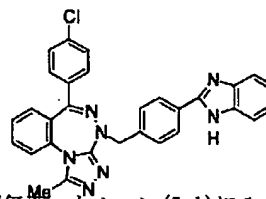
実施例79で得られた4-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イルメチル]ベンゾイルヒドラジン(100mg)をトルエン(5ml)に溶解させ、オルソギ酸トリエチル(1ml)を加えて110℃で5時間加熱還流させた。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、クロロホルム：メタノール=19：1溶出液より得られた残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルで結晶化することにより、表記化合物(85mg)を無色結晶として得た。

融点 198~200℃

【0232】実施例81 (第20工程)

4-[4-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ベンジル]-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

【化116】



アルゴン雰囲気下、トルエン(5ml)に1.8Mトリメチルアルミニウム-トルエン溶液(1.4ml)を加え、氷冷した。次いでo-フェニレンジアミン(81mg)を加え、氷冷下で30分、室温で1.5時間攪拌した。これに実施例10で得られた4-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イルメチル]安息香酸メチルエステル(220mg)を加え、2時間加熱還流させた。反応液を氷冷し、水(1ml)、メタノール(5ml)を加えて、

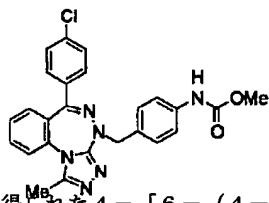
不溶物を濾取した。濾取した不溶物をクロロホルム-メタノールの混合溶媒に溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄して、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、クロロホルム：メタノール＝96：4 溶出液より得られた残渣をイソプロパノールで結晶化することにより、表記化合物(182mg)を結晶として得た。

^1H NMR(300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 2.53(3H, s), 3.31(3H, s), 4.75-5.20(2H, m), 7.10-8.25(16H, m), 12.83(1H, s)

【0233】実施例82 (第21工程)

4-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イルメチル]フェニルカルバミン酸メチルエステル

【化117】



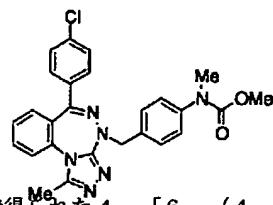
実施例65で得られた4-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イルメチル]安息香酸(177mg)のトルエン(3ml)溶液に、トリエチルアミン(60.6 μ l)及びジフェニルリン酸アジド(121mg)を加え、100℃で1.5時間、120℃で30分間攪拌した後、メタノール(0.5ml)を加えてさらに30分間攪拌した。反応液を放冷し、5%クエン酸水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、クロロホルム：メタノール＝20：1 溶出液より得られた粗精製物をクロロホルム-メタノールで結晶化することにより、表記化合物(57mg)を得た。

^1H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl $_3$) 2.60(3H, s), 3.75(3H, s), 4.80-5.10(2H, m), 6.69(1H, s), 7.18-7.38(11H, m), 7.63(1H, m)

【0234】実施例83 (第22工程)

N-[4-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イルメチル]フェニル]-N-メチルカルバミン酸メチルエステル

【化118】



実施例82で得られた4-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イルメチル]フェニルカルバミン酸メチルエステル(330mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)に溶解させ、氷冷下水素化ナトリウム(60%油性、28mg)を加えた後、室温で30分間攪拌した。次いでヨウ化メチルを1時間ごとに20 μ lずつ2回加えた。反応混合物を再び氷冷し水素化ナトリウム(60%油性、14mg)を加え、室温で30分間攪拌した後、ヨウ化メチルを1時間ごとに20 μ lずつ2回加えた。

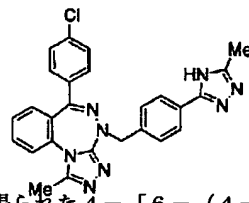
反応混合物を再度氷冷し、水素化ナトリウム(60%油性、7mg)を加えて室温で30分間攪拌した後、ヨウ化メチルを1時間ごとに20 μ lずつ2回加えた。反応混合物に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、乾燥剤を濾別した。濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、酢酸エチル溶出液で得られた粗精製物を再びシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、アセトン：n-ヘキサン＝1：1 溶出液より、表記化合物(140mg)を不定形固体として得た。

^1H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl $_3$) 2.61(3H, s), 3.28(3H, s), 3.70(3H, s), 4.85-5.20(2H, m), 7.15-7.50(10H, m), 7.60-7.70(2H, m)

【0235】実施例84 (第23工程)

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-[4-(5-メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル)ベンジル]-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

【化119】



実施例68で得られた4-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イルメチル]ベンズアミド(50mg)にN,N-ジメチルアセトアミドジメチルアセタール(0.90ml)を加え、アルゴン雰囲気下110℃で2.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣に酢酸(0.40ml)及び無水ヒドラジン(7.4 μ l)を加えて、アルゴン雰囲気下90℃で4.5時間攪拌し

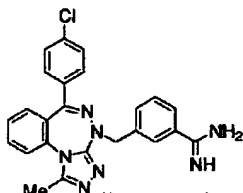
た。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、クロロホルム：メタノール＝9：2～94：6溶出液より得られた粗精製物をクロロホルム－n－ヘキサンで結晶化することにより、表記化合物(32.5mg)を淡黄色結晶として得た。

融点 205～206℃

【0236】実施例85 (第24工程)

3-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イルメチル]フェニルアミジン

【化120】



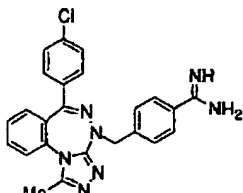
後述の実施例163に記載の6-(4-クロロフェニル)-4-(3-シアノベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(1.5g)をクロロホルム(15ml)に溶解し、エタノール(620ml)及び4N塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(18ml)を加えて室温で3日間撹拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣をメタノール(15ml)に溶解し、2.0Mアンモニア-メタノール溶液(3.5ml)を加えて、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を2N塩酸に溶解し、酢酸エチルで二回洗浄した。水層を氷冷下2N水酸化ナトリウム水溶液で塩基性とした後、n-ブタノールで抽出した。有機層を水で二回洗浄し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をメタノール-ジエチルエーテルで粉末化することにより、表記化合物(125mg)を不定形固体として得た。

¹H NMR(300MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 2.53(3H, s), 4.70-5.10(2H, m), 6.20-6.50(1H, m), 7.10-7.90(12H, m), 8.31(3H, s)

【0237】実施例86 (第24工程)

4-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イルメチル]フェニルアミジン

【化121】

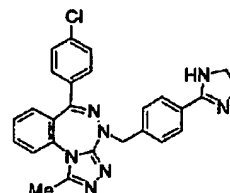


後述の実施例164に記載の6-(4-クロロフェニル)-4-(4-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾ-2-イル)ベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(1.20g)より、実施例85と同様にして、表記化合物(184mg)を不定形固体として得た。

【0238】実施例87 (第25工程)

6-(4-クロロフェニル)-4-[4-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾ-2-イル)ベンジル]-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

【化122】



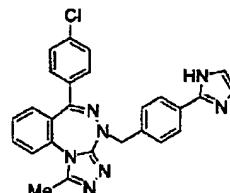
後述の実施例164に記載の6-(4-クロロフェニル)-4-(4-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾ-2-イル)ベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(1.20g)をエタノール(12ml)及びクロロホルム(12ml)に溶解させ、4N塩化水素-1,4-ジオキサン(73ml)を加えて、室温で17時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣のうち600mgをメタノール(16ml)に溶解し、エチレンジアミン(71.1mg)を加えてアルゴン雰囲気下4.5時間加熱還流させた。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をメタノール-酢酸エチル、次いでエタノール-酢酸エチルで再結晶することにより、表記化合物(225mg)を無色結晶として得た。

融点 253.5～254.5℃

【0239】実施例88 (第26工程)

6-(4-クロロフェニル)-4-[4-(1H-イミダゾ-2-イル)ベンジル]-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

【化123】



実施例87で得られた6-(4-クロロフェニル)-4-[4-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾ-2-イル)ベンジル]-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(200mg)、酢酸ナトリウム(73.6mg)を無水1,4-ジオキサン(15ml)に溶解し、過マンガン酸カリウム(195mg)を少しずつ加えた後、アルゴン雰囲気下15時間加熱還流させた。反

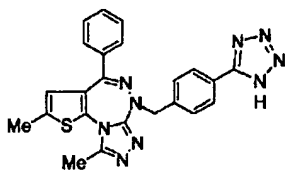
応液中の不溶物を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、クロロホルム：メタノール＝96：4～90：10溶出液より、黄色油状物(22.3mg)を得た。これをクロロホルム－n-ヘキサンで結晶化することにより、表記化合物(15.1mg)を淡桃色結晶として得た。

^1H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl_3) 2.61(3H, s), 4.42-5.00(1H, m), 5.00-5.10(1H, m), 7.14(2H, s), 7.19-7.79(12H, m)

【0240】実施例89(第27工程)

2, 9-ジメチル-4-フェニル-6-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンジル]-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ[2, 3-e]アズレン

【化124】



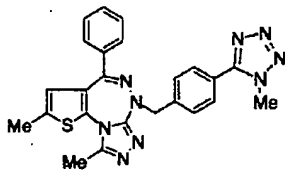
実施例32で得られた6-(4-シアノベンジル)-2, 9-ジメチル-4-フェニル-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ[2, 3-e]アズレン(243mg)、アジ化ナトリウム(116mg)、塩化アンモニウム(97mg)の混合物をN, N-ジメチルホルムアミド(2.4ml)に溶解させ、150℃で3時間加温した。反応液を減圧濃縮し、残渣をテトラヒドロフラン(5ml)に溶解した。この有機層を塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させて、乾燥剤を濾別した後、酢酸エチルを加えて結晶化させることにより、表記化合物(242mg)を黄色結晶として得た。

融点 264～265℃(分解)

【0241】実施例90、91(第28工程)

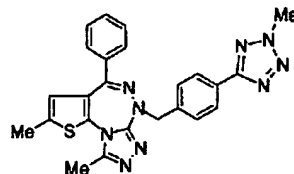
2, 9-ジメチル-4-フェニル-6-[4-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)ベンジル]-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ[2, 3-e]アズレン(実施例90)

【化125】



及び2, 9-ジメチル-4-フェニル-6-[4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)ベンジル]-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ[2, 3-e]アズレン(実施例91)

【化126】



実施例89で得られた2, 9-ジメチル-4-フェニル-6-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンジル]-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ[2, 3-e]アズレン(183mg)をテトラヒドロフラン(5ml)とメタノール(1ml)の混合溶媒に溶解させ、氷冷した。これにジアゾメタンのジエチルエーテル溶液を反応溶液が黄色になるまで加えた。反応溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒クロロホルム：アセトン＝10：1)に供した。低極性画分を集めて濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテル-酢酸エチルの混合溶媒から結晶化させることにより、2, 9-ジメチル-4-フェニル-6-[4-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)ベンジル]-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ[2, 3-e]アズレン(123mg)を淡黄色結晶として得た。

融点 199.5～200.5℃

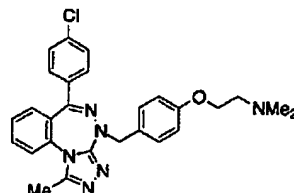
【0242】次いで、高極性画分を集めて濃縮し、得られた残渣をジエチルエーテル-酢酸エチルの混合溶媒から結晶化させることにより、2, 9-ジメチル-4-フェニル-6-[4-(2-メチル-2H-テトラゾール-5-イル)ベンジル]-6H-5, 6, 7, 8, 9a-ペンタアザチエノ[2, 3-e]アズレン(17mg)を黄色結晶として得た。

融点 180～182℃

【0243】実施例92(第29工程)

6-(4-クロロフェニル)-4-[4-(2-ジメチルアミノエトキシ)ベンジル]-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

【化127】



後述の実施例167に記載の6-(4-クロロフェニル)-4-(4-ヒドロキシベンジル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(350mg)及びトリフェニルホスフィン(243mg)をテトラヒドロフラン(7ml)に溶解させ、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(182μl)のテトラヒドロフラン(500μl)溶液を滴下した。次いでN, N-ジメチルアミノエタノール(85μl)のテトラヒドロフラン(500

酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣を分取用薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：クロロホルム：メタノール＝9：1）で精製し、次いでクロロホルム-*n*-ヘキサンで結晶化することにより、表記化合物(20.1mg)を淡黄色結晶として得た。

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.62(3H, s), 4.95(1H, d, J=13.8Hz), 5.18(1H, d, J=13.8Hz), 6.85(2H, s), 7.15-7.70(12H, m)

【0247】実施例96～97（第32工程）

実施例95と同様にして、実施例96～実施例97の化合物を得た。これらを表17に示す。

実施例96

1-[4-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イルメチル]フェニル]ピロリジ

ン-2,5-ジオン

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.61(3H, s), 2.89(4H, s), 4.95(1H, d, J=13.5Hz), 5.19(1H, d, J=13.5Hz), 7.15-7.40(9H, m), 7.50(2H, d, J=8.4Hz), 7.64(1H, t, J=8.4Hz)

実施例97

2-[4-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イルメチル]フェニル]イソインドール-1,3-ジオン

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.62(3H, s), 4.98(1H, d, J=12.8Hz), 5.21(1H, d, J=12.8Hz), 7.20-7.48(9H, m), 7.53(2H, d, J=8.4Hz), 7.65(1H, t, J=8.4Hz), 7.73-7.84(2H, m), 7.90-8.00(2H, m)

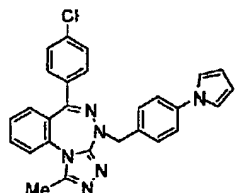
【0248】

【表17】

実施例	A	R ¹	B	R ²	V	W
96			N		C-Me	N
97			N		C-Me	N

【0249】実施例98（第33工程）

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-[4-(ピロール-1-イル)ベンジル]-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン
【化131】



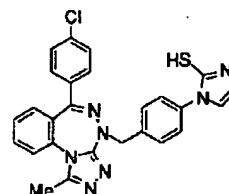
後述の実施例170に記載の4-(4-アミノベンジル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(100mg)の酢酸(20ml)溶液に2,5-ジメトキシテトラヒドロフラン(32mg)を加えて、室温で3時間、100℃で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をクロロホルムに溶解させた。有機層を水、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をクロロホルム-ジエチルエーテルで結晶化することにより、表記化合物(75mg)を結晶として得た。

融点 219.5～220.5℃

【0250】実施例99（第34工程）

6-(4-クロロフェニル)-4-[4-(1-メルカ

プトイミダゾール-2-イル)ベンジル]-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン
【化132】



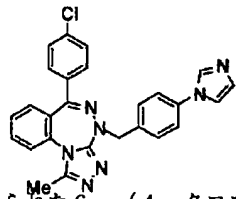
1,1-チオカルボニルジイミダゾール(106mg)及びアミノアセトアルデヒドジメチルアセタール(63mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(2ml)溶液を、氷冷下1時間、室温で終夜攪拌した。これを後述の実施例170に記載の4-(4-アミノベンジル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(225mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(1ml)溶液に加え、室温で15分間、60℃で3時間攪拌した。反応液を放冷し、水(1ml)を加えた後、硫酸を用いてpH3として、100℃で3時間攪拌した。反応液を放冷し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供した。クロロホルム：メタノール＝19：1溶出液より得られた残渣をクロロホルム-ジ

エチルエーテルで結晶化することにより、表記化合物(125mg)を結晶として得た。

^1H NMR (300MHz, δ ppm, DMSO- d_6) 2.53(3H, s), 4.80-5.10(2H, m), 7.01-7.03(1H, m), 7.21-7.24(2H, m), 7.43-7.49(7H, m), 7.57-7.60(2H, m), 7.70-7.73(2H, m), 12.33(1H, br s)

【0251】実施例100 (第35工程)

6-(4-クロロフェニル)-4-[4-(イミダゾール-1-イル)ベンジル]-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン【化133】

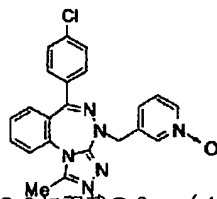


実施例99で得られた6-(4-クロロフェニル)-4-[4-(1-メルカプトイミダゾール-2-イル)ベンジル]-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(150mg)をエタノール(3ml)に溶解させ、ラネーニッケルを少量加えて、7.5時間加熱還流させた。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供した。クロロホルム：メタノール=19：1溶出液より得られた残渣をクロロホルム-ジエチルエーテルで結晶化することにより、表記化合物(80mg)を結晶として得た。

^1H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl_3) 2.62(3H, s), 4.80-5.26(2H, m), 7.19-7.84(15H, m)

【0252】実施例101 (第36工程)

3-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イルメチル]-ピリジン-1-オキシド【化134】



後述の実施例180に記載の6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4-(ピリジン-3-イルメチル)-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(20.06g)を無水ジクロロメタン(300ml)に溶解させ、氷冷下でm-クロロ過安息香酸(9.07g)を

加えて、室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷した後、m-クロロ過安息香酸を更に二回(1.5g及び0.8g)に分けて加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供した。クロロホルム：メタノール=50：1～20：1の溶出液より得られた残渣をエタノール(50ml)に溶解し、ジエチルエーテル(50ml)を二回に分けて徐々に加えて結晶化を行うことにより、表記化合物(7.94g)を無色針状晶として得た。

融点 239～240℃

【0253】実施例102～105 (第36工程)

実施例101と同様にして、実施例102～実施例103の化合物を得た。これらを表18に示す。

実施例102

3-[8-クロロ-6-(2-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イルメチル]-ピリジン-1-オキシド

融点 196～197℃ (結晶化溶媒：酢酸エチル-ジエチルエーテル)

実施例103

4-[2,9-ジメチル-4-フェニル-6H-5,6,7,8,9a-ペンタアザチエノ[2,3-e]アズレン-6-イルメチル]-ピリジン-1-オキシド
 ^1H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl_3) 2.50(3H, s), 2.63(3H, s), 6.47(1H, s), 7.32-7.44(7H, m), 8.20(2H, d, J=4.8Hz)

実施例104

4-[4-(4-クロロフェニル)-2-エチル-9-メチル-6H-5,6,7,8,9a-ペンタアザチエノ[2,3-e]アズレン-6-イルメチル]-ピリジン-1-オキシド

融点 147～150℃ (結晶化溶媒：酢酸エチル-ジエチルエーテル)



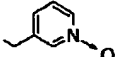


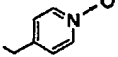


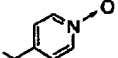


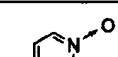
実施例105

4-[4-(4-クロロフェニル)-2,3,9-トリメチル-6H-5,6,7,8,9a-ペンタアザチエノ[2,3-e]アズレン-6-イルメチル]-ピリジン-1-オキシド

融点 159～162℃ (結晶化溶媒：酢酸エチル-ジエチルエーテル)

【0254】

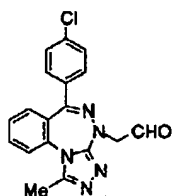
【表18】

実施例	A	R ¹	B	R ²	V	W
102			N		C-Me	N
103			N		C-Me	N
104			N		C-Me	N
105			N		C-Me	N

【0255】実施例106（第37工程）

[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イル] エタナール

【化135】



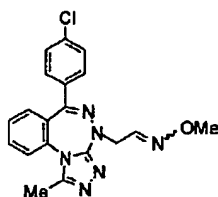
実施例18で得られた6-(4-クロロフェニル)-4-(2,2-ジメトキシエチル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(2.76g)に50%トリフルオロ酢酸水溶液(30ml)を加えて室温で6時間攪拌した。トリフルオロ酢酸(15ml)を追加し、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で二回、順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別後、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、クロロホルム：メタノール=25：1溶出液より、表記化合物(1.1g)を不定形固体として得た。

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.63(3H, s), 4.40-4.70(2H, m), 7.20-7.60(7H, m), 7.60-7.80(1H, m), 9.95(1H, s)

【0256】実施例107（第38工程）

6-(4-クロロフェニル)-4-[2-(N-メトキシイミノ)エチル]-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

【化136】



実施例106で得られた[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イル]エタナール(250mg)をピリジン(5ml)に溶解し、メトキシルアミン塩酸塩(89mg)を加えて室温で1.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、酢酸エチル溶出液より、表記化合物(100mg)を不定形固体として得た。

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.61(3H, s), 3.89(1.5H, s), 3.94(1.5H, s), 4.50-4.90(2H, m), 6.90-7.10(0.5H, m), 7.20-7.70(8.5H, m)

【0257】実施例108～109（第39工程）

後述の実施例210に記載の[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イル]酢酸より、実施例67と同様にして、実施例108～実施例109の化合物を得た。これらを表19に示す。

実施例108

[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イル]-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.61(3H, s), 3.22(3H, s), 3.79(3H, s), 4.70-5.10(2H, br s), 7.25-7.62(8H, m)



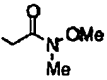



実施例109

[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イル]アセトアミド

¹H NMR(300MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 2.53(3H, s), 4.10-4.50(2H, m), 7.00-7.20(1H, m), 7.22(1H, d, J=7.2Hz), 7.30-7.60(6H, m), 7.65-7.80(2H, m)

【0258】

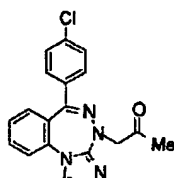
【表19】

実施例	A	R ¹	B	R ²	V	W
108			N		C-Me	N
109			N		C-Me	N

【0259】実施例110（第40工程）

6-（4-クロロフェニル）-1-メチル-4-（2-オキソプロピル）-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

【化137】



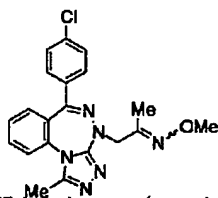
実施例108で得られた[6-（4-クロロフェニル）-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イル]-N-メトキシ-N-メチルアセトアミド(1.6g)を無水テトラヒドロフラン(20ml)に溶解させ、-78℃に冷却して臭化メチルマグネシウム(12.7ml)を加えて、氷冷下1.5時間攪拌した。反応液に1N塩酸(15ml)を滴下し、酢酸エチルで二回抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で二回、順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、クロロホルム：メタノール=50：1溶出液より、表記化合物(956mg)を不定形固体として得た。

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.22(3H, s), 2.61(3H, s), 4.50-4.90(2H, m), 7.20-7.50(7H, m), 7.60-7.70(1H, m)

【0260】実施例111（第41工程）

6-（4-クロロフェニル）-4-〔2-（N-メトキシイミノ）プロピル〕-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

【化138】



実施例110で得られた6-（4-クロロフェニル）-1-メチル-4-（2-オキソプロピル）-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(190mg)をピリジン(5ml)に溶解させ、メトキシルアミン

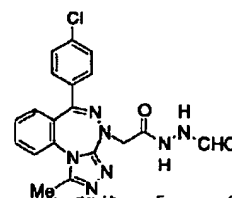
塩酸塩(52mg)を加えて室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣にクロロホルムを加えた。これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で二回、順次洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、酢酸エチル溶出液より、表記化合物(135mg)を不定形固体として得た。

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 1.81(3H, s), 2.61(3H, s), 3.87(1.5H, s), 3.91(1.5H, s), 4.50-5.10(2H, m), 7.20-7.70(8H, m)

【0261】実施例112（第42工程）

2-〔6-（4-クロロフェニル）-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イルメチルカルボニル〕ヒドラジノカルボアルデヒド

【化139】



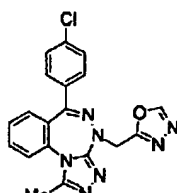
後述の実施例210に記載の[6-（4-クロロフェニル）-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イル]酢酸(300mg)より、実施例67と同様にして、表記化合物(313mg)を不定形固体として得た。但し、メチルアミン塩酸塩及びトリエチルアミンの代わりにギ酸ヒドラジド(54mg)を用いた。

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.60(3H, s), 4.40-4.80(2H, m), 7.10-7.80(8H, m), 8.07(1H, s), 8.90-9.20(1H, m), 9.30-9.60(1H, m)

【0262】実施例113（第43工程）

6-（4-クロロフェニル）-1-メチル-4-（1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イルメチル）-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

【化140】



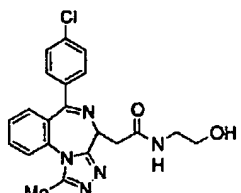
実施例 112 で得られた 2-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イルメチルカルボニル]ヒドラジノカルボアルデヒド(313mg)をアセトニトリル(5ml)に溶解させ、オキシ塩化リン(570 μ l)を加えて 1.5 時間加熱還流させた。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で二回、水で二回、順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別し、減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、クロロホルム：メタノール=25：1 溶出液より、表記化合物(75mg)を不定形固体として得た。

^1H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl_3) 2.63(3H, s), 5.20-5.45(2H, m), 7.20-7.50(7H, m), 7.60-7.75(1H, m), 8.41(1H, s)

【0263】実施例 114 (第 4 工程)

4-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,5,10b-テトラアザベンゾ[e]アズレン-4-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)アセトアミド

【化 141】



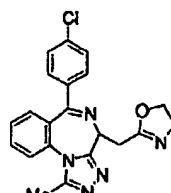
4-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,5,10b-テトラアザベンゾ[e]アズレン-4-イル]酢酸(350mgより)、実施例 67 と同様にして、表記化合物(290mg)を無色結晶として得た。但し、メチルアミン塩酸塩及びトリエチルアミンの代わりに 2-アミノエタノール(69.9mg)を用いた。又、結晶化溶媒はエタノール-n-ヘキサンを用いた。

^1H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl_3) 2.65(3H, s), 3.38-3.60(4H, m), 3.70-3.80(2H, m), 4.67(1H, t, J=5.3Hz), 7.20-7.45(7H, m), 7.70(1H, dt, J=6.0, 1.2Hz)

【0264】実施例 115 (第 4 工程)

6-(4-クロロフェニル)-4-(4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イルメチル)-1-メチル-4H-2,3,5,10b-テトラアザベンゾ[e]アズレン

【化 142】



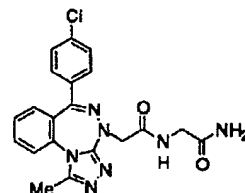
実施例 114 で得られた 6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,5,10b-テトラアザベンゾ[e]アズレン-4-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)アセトアミド(250mg)、塩化メタンスルホン(140mg)及びトリエチルアミン(0.43ml)をクロロホルム(10ml)に溶解させ、アルゴン雰囲気下室温で 2 時間攪拌し、1.5 時間加熱還流させた。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣を酢酸エチル-n-ヘキサンで結晶化することにより、表記化合物(191mg)を無色結晶として得た。

融点 208~209 $^{\circ}\text{C}$

【0265】実施例 116 (第 4 工程)

6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イルメチルカルボニルアミノグリシンアミド

【化 143】



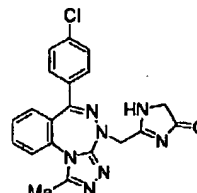
後述の実施例 210 に記載の [6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イル]酢酸(500mg)及びグリシンアミド塩酸塩(165mg)より、実施例 67 と同様にして表記化合物(494mg)を得た。

^1H NMR(300MHz, δ ppm, $\text{DMSO}-d_6$) 2.53(3H, s), 3.50-3.80(2H, m), 4.10-4.70(2H, m), 7.00-8.20(11H, m)

【0266】実施例 117 (第 4 工程)

2-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イルメチル]イミダゾール-4-オン

【化 144】



実施例 116 で得られた 6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタア

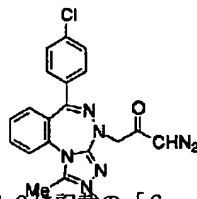
ザベンゾ[e]アズレン-4-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)アセトアミド(253mg)をピリジン(5ml)に溶解させ、オキシ塩化リン(70 μ l)を加えて、80℃で15分間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、クロロホルム：メタノール=20：1溶出液より、表記化合物(75mg)を不定形固体として得た。

¹H NMR(300MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 2.54(3H, s), 4.17(2H, d, J=5.4Hz), 4.20-4.60(2H, m), 7.10-7.80(8H, m), 8.74(1H, t, J=5.4Hz)

【0267】実施例118(第48工程)

3-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イル]ジアゾプロパン-2-オン

【化145】



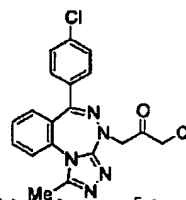
後述の実施例210に記載の[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イル]酢酸(4.0g)をテトラヒドロフラン(80ml)に懸濁させ、-5℃に冷却してトリエチルアミン(2.3ml)及びクロロギ酸イソブチル(1.55ml)を加えて、-5℃で30分間攪拌した。次いでこれに大過剰のジアゾメタン-ジエチルエーテル溶液を加えて、室温で終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣にクロロホルム及び水を加えて分液した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、クロロホルム：メタノール=10：1溶出液より、表記化合物(3.81g)を不定形固体として得た。

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.61(3H, s), 4.40-4.90(2H, m), 5.30-5.60(1H, m), 7.20-7.80(8H, m)

【0268】実施例119(第50工程)

1-クロロ-3-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イル]プロパン-2-オン

【化146】



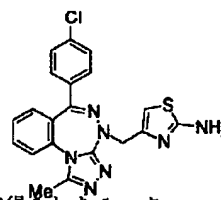
実施例118で得られた3-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イル]ジアゾプロパン-2-オン(1.03g)をクロロホルム(20ml)に溶解させ、氷冷下4N塩化水素-1,4-ジオキサン溶液(1.3ml)を滴下し、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で二回、水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、クロロホルム：メタノール=10：1溶出液より、表記化合物(753mg)を不定形固体として得た。

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.61(3H, s), 4.27(2H, s), 4.60-5.20(2H, m), 7.20-7.80(8H, m)

【0269】実施例120(第51工程)

4-(2-アミノチアゾール-4-イルメチル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

【化147】



実施例119で得られた1-クロロ-3-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イル]プロパン-2-オン(753mg)をエタノール(20ml)に溶解させ、チオ尿素(286mg)を加えて終夜加熱還流させた。反応液を減圧濃縮して得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで二回抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、クロロホルム：メタノール=10：1溶出液より、表記化合物(450mg)を不定形固体として得た。

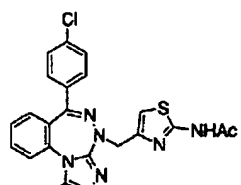
¹H NMR(300MHz, δ ppm, DMSO-d₆) 2.53(3H, s), 4.40-4.90(2H, m), 6.29(1H, s), 6.85(2H, s), 7.23(1H, d, J=7.8Hz), 7.40-7.80(7H, m)

【0270】実施例121(第52工程)

4-(2-アセトアミドチアゾール-4-イルメチル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズ

レン

【化148】



実施例120で得られた4-(2-アミノチアゾール-4-イルメチル)-6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(250mg)をクロロホルム(10ml)に溶解させ、トリエチルアミン(164 μ l)及び塩化アセチル(63 μ l)を加えて、室温で30分間、1.5時間加熱還流

させた。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、クロロホルム：メタノール=10：1溶出液より、表記化合物(90mg)を得た。

^1H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl_3) 2.19(3H, s), 2.60(3H, s), 4.80-5.40(2H, m), 6.84(1H, s), 7.10-7.70(8H, m), 9.91(1H, s)

【0271】実施例122～282


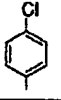


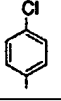


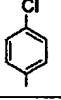


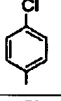


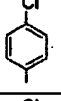
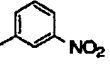

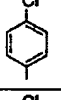
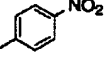

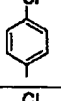
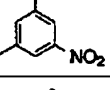

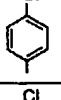


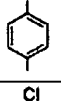
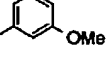

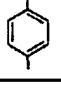
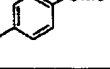
特開平8-225546号公報に記載の方法と同様にし、実施例122～実施例282の化合物を得た。これらを表20乃至表35に示す。

【表20】

実施例	A	R ¹	B	R ²	V	W	融点(°C)
122			N		C-Me	N	139~140
123			N		C-Me	N	179~181
124			N		C-Me	N	193~194
125			N		C-Me	N	235~238
126			N		C-Me	N	228~229
127			N		C-Me	N	193~196
128			N		C-Me	N	256~257
129			N		C-Me	N	209~210
130			N		C-Me	N	205
131			N		C-Me	N	206~211
132			N		C-Me	N	195~196

【0272】

【表21】

实施例	A	R ¹	B	R ²	V	W	熔点(°C)
1 3 3			N		C-Me	N	234~235
1 3 4			N		C-Me	N	194~195
1 3 5			N		C-Me	N	252~253
1 3 6			N		C-Me	N	204~205
1 3 7			N		C-Me	N	172~175
1 3 8			N		C-Me	N	
1 3 9			N		C-Me	N	
1 4 0			N		C-Me	N	85~89
1 4 1			N		C-Me	N	202~204
1 4 2			N		C-Me	N	192~193

【0 2 7 3】实施例 1 3 8


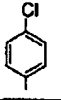
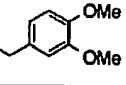

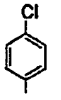
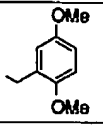

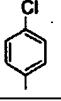
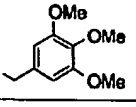

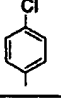
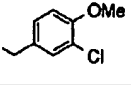

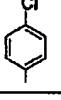
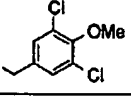

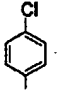
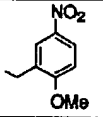

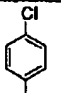
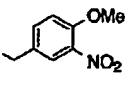

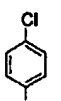
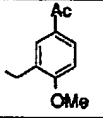

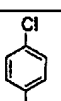
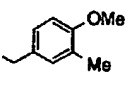

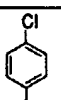
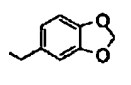
¹H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.62(3H, s), 5.03(1H, m), 5.11(1H, m), 7.24-7.43(7H, m), 7.54(2H, d, J=8.8Hz), 7.68(1H, m), 8.17(2H, d, J=8.8Hz)

实施例 1 3 9

¹H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.63(3H, s), 5.15(1H, m), 5.28(1H, m), 7.20-7.47(6H, m), 7.68(1H, m), 8.63(1H, d, J=2.2Hz), 8.95(1H, t, J=2.2Hz)


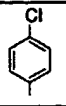
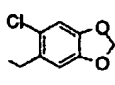

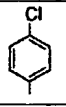


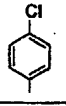
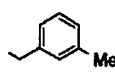

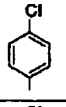
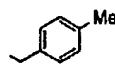

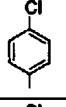
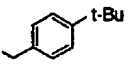

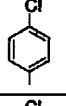


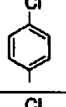
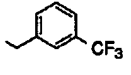

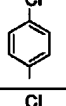
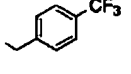

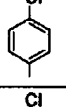
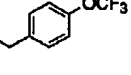

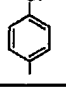

【0 2 7 4】

【表 2 2】

実施例	A	R ¹	B	R ²	V	W	融点(℃)
1 4 3			N		C-Me	N	235~237
1 4 4			N		C-Me	N	163~165
1 4 5			N		C-Me	N	182~183
1 4 6			N		C-Me	N	191~193
1 4 7			N		C-Me	N	189
1 4 8			N		C-Me	N	246
1 4 9			N		C-Me	N	218~221 (分解)
1 5 0			N		C-Me	N	144~148
1 5 1			N		C-Me	N	187~188
1 5 2			N		C-Me	N	206~208

【0 2 7 5】

【表 2 3】

実施例	A	R ¹	B	R ²	V	W	融点(℃)
153			N		C-Me	N	273~274
154			N		C-Me	N	248~249
155			N		C-Me	N	207~208
156			N		C-Me	N	194~197
157			N		C-Me	N	154~156
158			N		C-Me	N	170~171
159			N		C-Me	N	147~148
160			N		C-Me	N	205~209
161			N		C-Me	N	122
162			N		C-Me	N	223~224

【0276】

【表24】

实施例	A	R ¹	B	R ²	V	W	熔点(°C)
1 6 3			N		C-Me	N	140~141
1 6 4			N		C-Me	N	287~289 (分解)
1 6 5			N		C-Me	N	175~176
1 6 6			N		C-Me	N	
1 6 7			N		C-Me	N	254~257
1 6 8			N		C-Me	N	
1 6 9			N		C-Me	N	
1 7 0			N		C-Me	N	234~237
1 7 1			N		C-Me	N	215~216
1 7 2			N		C-Me	N	245~249

【0 2 7 7】 实施例 1 6 6

¹H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.60 (3H, s), 4.81-4.85 (1H, m), 5.02-5.05 (1H, m), 5.06 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.72-7.00 (3H, m), 7.17-7.44 (17H, m), 7.60-7.66 (1H, m)

实施例 1 6 8

¹H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.60 (3H, s), 4.56-4.60 (1H, m), 4.81-4.85 (1H, m), 6.59-6.66 (2H, m), 6.74-6.75 (1H, m), 7.18-7.20 (1H, d, J=7.4Hz), 7.42-7.51 (5H, m),


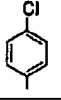
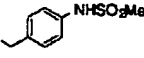

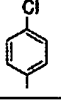
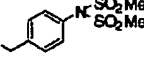

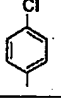
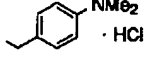

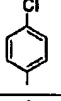
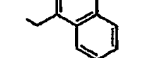

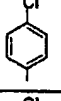
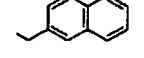


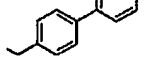


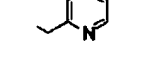

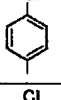
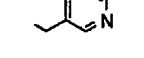

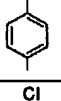
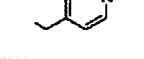

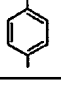
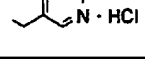
7.68-7.75 (2H, m)

实施例 1 6 9

¹H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 1.40 (3H, t, J=7.2Hz), 2.60 (3H, s), 4.02 (2H, q, J=7.2Hz), 4.88-5.03 (2H, m), 6.83 (2H, d, J=9.0Hz), 7.18-7.64 (10H, m)



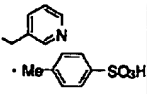


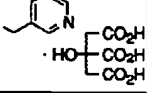


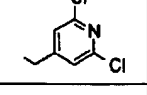


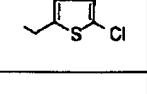


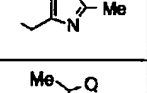


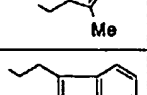


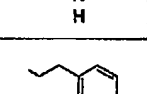


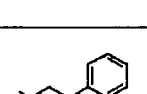


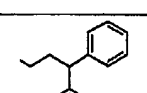


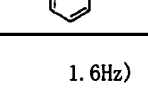
【0 2 7 8】

【表 2 5】

実施例	A	R ¹	B	R ²	V	W	融点(℃)
173			N		C-Me	N	273~275
174			N		C-Me	N	220~221
175			N		C-Me	N	169~175
176			N		C-Me	N	129~134
177			N		C-Me	N	220~223
178			N		C-Me	N	171
179			N		C-Me	N	187~188
180			N		C-Me	N	233~239
181			N		C-Me	N	223~225
182			N		C-Me	N	238~240


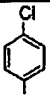


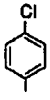


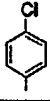


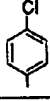


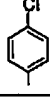
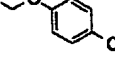

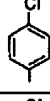
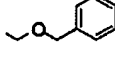

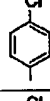


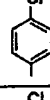
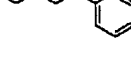

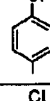


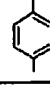
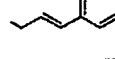
【0279】

【表26】

实施例	A	R ¹	B	R ²	V	W	熔点(°C)
183			N		C-Me	N	248~250
184			N		C-Me	N	208~209
185			N		C-Me	N	
186			N		C-Me	N	203~205
187			N		C-Me	N	223~226
188			N		C-Me	N	115~118
189			N		C-Me	N	198~202
190			N		C-Me	N	202
191			N		C-Me	N	156~157
192			N		C-Me	N	202~203

【0280】 实施例185
¹H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.63(3H, s), 4.92(1H, m), 5.09(1H, m), 7.26-7.47(9H, m), 7.70(1H, dt, J=7.8,

1.6Hz)
 【0281】
 【表27】

实施例	A	R ¹	B	R ²	V	W	熔点(℃)
193			N		C-Me	N	177~178
194			N		C-Me	N	179~181
195			N		C-Me	N	249~251
196			N		C-Me	N	177~180 (分解)
197			N		C-Me	N	180~181
198			N		C-Me	N	
199			N		C-Me	N	98~100
200			N		C-Me	N	138~142
201			N		C-Me	N	223~224
202			N		C-Me	N	204~205



























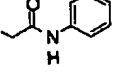


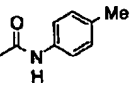
【0282】 实施例198

¹H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.60 (3H, s), 4.65 (2H, s), 5.38 (1H, m), 5.49 (1H, m), 7.18-7.41 (10H, m), 7.52

(2H, d, J=8.6Hz), 7.63 (1H, dt, J=7.6, 1.4Hz)

【0283】

【表28】

实施例	A	R ¹	B	R ²	V	W	熔点(℃)
203			N		C-Me	N	170~171
204			N		C-Me	N	153~154
205			N		C-Me	N	162~164
206			N		C-Me	N	180~181
207			N		C-Me	N	168~170 (分解)
208			N		C-Me	N	
209			N		C-Me	N	111~112
210			N		C-Me	N	274~275
211			N		C-Me	N	249~252
212			N		C-Me	N	316~317


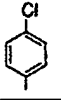
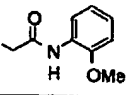


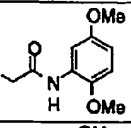

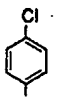
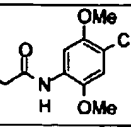

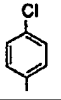
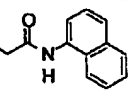


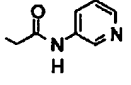

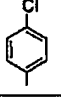
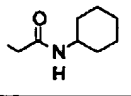

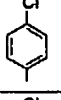
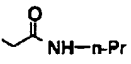

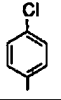
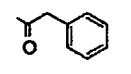

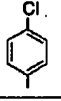
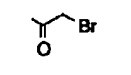

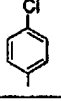
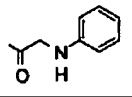
【0284】 实施例208

¹H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.60 (3H, s), 4.54 (2H, d, J=6.6Hz), 6.27 (1H, t, J=6.6Hz), 7.25~7.41 (5H, m), 7.4

7-7.52 (2H, m), 7.60~7.67 (1H, m)

【0285】

【表29】

实施例	A	R ¹	B	R ²	V	W	融点(℃)
2 1 3			N		C-Me	N	195~196
2 1 4			N		C-Me	N	203~204
2 1 5			N		C-Me	N	147~151 (分解)
2 1 6			N		C-Me	N	257~258
2 1 7			N		C-Me	N	241~245
2 1 8			N		C-Me	N	242
2 1 9			N		C-Me	N	246~247
2 2 0			N		C-Me	N	89~90
2 2 1			N		C-Me	N	
2 2 2			N		C-Me	N	130~133


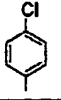
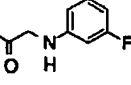

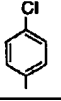
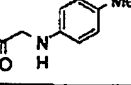

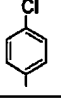
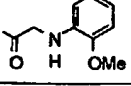

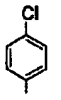
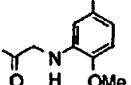

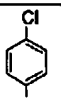
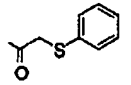

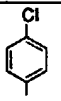
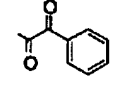

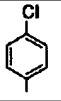
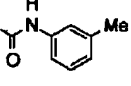

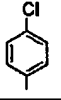
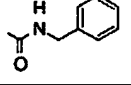

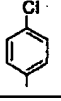
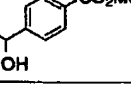

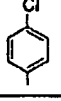
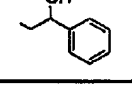
【0286】 实施例 2 2 1

¹H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.70 (3H, s), 4.23-4.42 (2H, m), 7.36-7.52 (5H, m), 7.62-7.65 (2H, m), 7.72-7.7

8 (1H, m)

【0287】

【表 3 0】

实施例	A	R ¹	B	R ²	V	W	熔点(℃)
2 2 3			N		C-Me	N	
2 2 4			N		C-Me	N	
2 2 5			N		C-Me	N	
2 2 6			N		C-Me	N	
2 2 7			N		C-Me	N	
2 2 8			N		C-Me	N	218~219
2 2 9			N		C-Me	N	204~205
2 3 0			N		C-Me	N	146~149
2 3 1			N		C-Me	N	142~144
2 3 2			N		C-Me	N	

【0 2 8 8】实施例 2 2 3

¹H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.68 (3H, s), 4.25-4.40 (2H, m), 6.16-6.20 (1H, m), 6.28-6.37 (2H, m), 6.97-7.05 (1H, m), 7.32-7.47 (5H, m), 7.61-7.70 (3H, m)

实施例 2 2 4

¹H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.19 (3H, s), 2.67 (3H, s), 4.25-4.39 (2H, m), 6.42 (2H, d, J=8.2Hz), 6.71 (1H, s), 6.87 (2H, d, J=8.2Hz), 7.31-7.44 (5H, m), 7.61-7.66 (3H, m)

实施例 2 2 5

¹H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.67 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.35 (2H, m), 6.37 (1H, m), 6.60-6.72 (3H, m), 7.29-7.43 (6H, m), 7.61-7.64 (3H, m)

实施例 2 2 6

¹H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.67 (3H, s), 3.63 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.31 (2H, m), 5.98 (1H, m), 6.07-6.11 (1H, m), 6.60-6.62 (1H, d, J=6.0Hz), 7.31-7.43 (6H, m), 7.60-7.64 (3H, m)

实施例 2 2 7

¹H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.69 (3H, s), 3.96-4.12 (2H, m), 7.03-7.76 (13m)

实施例 2 3 2

¹H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.61 (3H, s), 4.08 (2H, m), 5.34 (1H, m), 7.27-7.72 (13H, m)

【0 2 8 9】

【表 3 1】

实施例	A	R ¹	B	R ²	V	W	熔点(℃)
2 3 3			N		C-Me	N	
2 3 4			N		C-Me	N	222~223
2 3 5			N		C-Me	N	228~230
2 3 6			N		C-Me	N	224~225
2 3 7			N		C-Me	N	
2 3 8			N		C-Me	N	
2 3 9			N		C-Me	N	
2 4 0			N		C-Me	N	
2 4 1			N		C-Me	N	81~84
2 4 2			N		C-Me	N	

【0290】实施例233

¹H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.63(3H, s), 5.40(2H, s), 7.28-7.67(11H, m), 8.03-8.07(2H, m)

实施例237

¹H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.61(3H, s), 3.77(3H, s), 3.89(3H, s), 5.34(2H, br s), 6.88(1H, d, J=6.0Hz), 7.04(1H, dd, J=3.0, 9.0Hz), 7.23-7.47(8H, m), 7.59-7.65(1H, m)

实施例238

¹H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.59(3H, s), 2.73-2.88(2H, m), 3.81-3.98(2H, m), 4.44-4.61(1H, m), 7.22-7.44(12H, m), 7.60-7.65(1H, t, J=7.5Hz)

实施例239

¹H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 0.96-1.66(7H, m), 2.57

(3H, s), 2.88-3.47(3H, m), 3.95-4.78(4H, m), 7.13-7.65(13H, m)

实施例240

¹H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 1.10-1.71(5H, m), 2.57(3H, s), 3.20(1H, m), 3.54(1H, m), 3.74-3.83(4H, m), 4.04-4.08(2H, m), 4.52-4.59(1H, m), 5.42(1H, m), 6.80-7.59(12H, m)

实施例242

¹H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.60(3H, s), 3.74(2H, s), 3.83(3H, s), 3.85(2H, s), 6.71-6.80(3H, m), 7.25-7.41(7H, m), 7.60-7.66(1H, m)

【0291】

【表32】

实施例	A	R ¹	B	R ²	V	W	熔点(℃)
2 4 3			N		C—Me	N	
2 4 4			N		C—Me	N	194~196
2 4 5			N		C—Me	N	
2 4 6			N		C—Me	N	205~207
2 4 7			N		C—Me	N	116~118
2 4 8			N		C—Me	N	
2 4 9			N		C—Me	N	
2 5 0			N		C—Me	N	
2 5 1			N		C—Me	N	
2 5 2			N		C—Me	N	188~191
2 5 3			N		C—Me	N	162~165
2 5 4			N		C—Me	N	

【0 2 9 2】实施例 2 4 3

¹H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.60 (3H, s), 3.72~3.74 (8H, m), 4.78 (2H, s), 6.71~6.77 (3H, m), 7.24~7.64 (8H, m)

实施例 2 4 5

¹H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.36 (3H, s), 2.62 (3H, s), 5.07 (2H, m), 7.16 (2H, d, J=9Hz), 7.25~7.68 (10H, m)

实施例 2 4 8

¹H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.60 (3H, s), 4.98 (1H, m), 5.11 (1H, m), 7.21 (1H, d, J=2.4Hz), 7.25~7.31 (2H, m), 7.35~7.38 (3H, m), 7.42~7.48 (1H, m), 7.59 (1H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 7.74 (1H, dt, J=8.0, 1.8Hz), 8.53 (1H, d, J=4.8, 1.6Hz), 8.67 (1H, d, J=1.8Hz)

实施例 2 4 9

¹H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.60 (3H, s), 4.98 (1H, m), 5.12 (1H, m), 7.26~7.47 (9H, m), 7.62 (1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 8.55 (1H, m), 8.56 (1H, m)

实施例 2 5 0

¹H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.57 (3H, s), 5.12 (1H, m), 5.28 (1H, m), 7.22 (1H, d, J=2.0Hz), 7.38~7.54 (5H, m), 7.80~7.89 (2H, m), 7.94 (2H, d, J=6.5Hz), 8.82 (2H, d, J=5.6Hz)

【0 2 9 3】实施例 2 5 1

¹H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.27 (3H, s), 2.55 (3H, s), 5.15 (1H, m), 5.30 (1H, m), 7.10 (2H, d, J=8.0Hz), 7.21 (1H, d, J=2.5Hz), 7.38~7.52 (7H, m), 7.79~7.88 (2H, m), 7.95 (2H, d, J=6.5Hz), 8.82 (2H, d, J=6.5Hz)

实施例 2 5 4

¹H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.61 (3H, s), 4.98 (1H, m), 5.15 (1H, m), 7.27~7.46 (9H, m), 7.63 (1H, dd, J=8.9, 4.0Hz), 8.55 (2H, dd, J=4.5, 2.0Hz)

【0 2 9 4】

【表 3 3】

实施例	A	R ¹	B	R ²	V	W	熔点(℃)
2 5 5			N		C-Me	N	189 (分解)
2 5 6			N		C-Me	N	212~213
2 5 7			N		C-Me	N	202~203
2 5 8			N		C-Me	N	101~105
2 5 9			N		C-Me	N	165~166
2 6 0			N		C-Me	N	196~197
2 6 1			N		C-Me	N	240~241
2 6 2			N		C-Me	N	
2 6 3			N		C-Me	N	
2 6 4			N		C-Me	N	206~209
2 6 5			N		C-Me	N	188~190
2 6 6			N		C-Me	N	118~190
2 6 7			N		C-Me	N	147~148
2 6 8			N		C-Me	N	187~189

【0 2 9 5】实施例 2 6 2

¹H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.47 (3H, d, J=1.1Hz), 2.61 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.97 (2H, s), 6.42 (1H, q, J=1.1Hz), 6.85-6.90 (2H, m), 7.32-7.49 (7H, m)



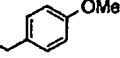








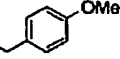











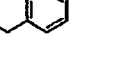








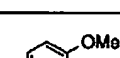
实施例 2 6 3

¹H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.48 (3H, d, J=1.5Hz), 2.

63 (3H, s), 5.05 (2H, s), 6.43 (1H, q, J=1.5Hz), 7.25-7.45 (6H, m), 7.79 (1H, dt, J=7.5, 2.0Hz), 8.53 (1H, dd, J=5.0, 2.0Hz), 8.72 (1H, d, J=2.0Hz)









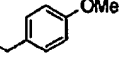
【0 2 9 6】

【表 3 4】

実施例	A	R ¹	B	R ²	V	W	融点(℃)
269			N		C-Me	N	141~143
270			N		C-Me	N	182~183
271			N		C-Me	N	107~108
272			N		C-Me	N	169~171
273			N		C-Me	N	168~169
274			N		C-Me	N	182~183
275			N		C-Me	N	199~202
276			N		C-Me	N	214~216
277			N		C-Me	N	195~196
278			N		C-Me	N	195~196
279			N		C-Me	N	221~225

【0297】

【表35】

実施例	A	R ¹	B	R ²	V	W	融点(℃)
280			N		C-Me	N	191~192
281			N		C-Me	N	154~156
282			N		CH	CH	



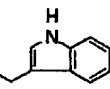


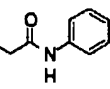


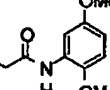


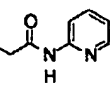


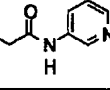


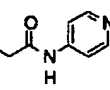


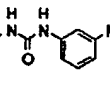


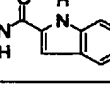


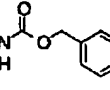


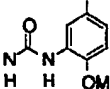
【0298】実施例282

¹H NMR (300MHz, δ ppm, CDCl₃) 3.79 (3H, s), 4.92 (2H, s), 6.83-6.87 (2H, m), 6.97 (1H, d, J=1.8Hz), 7.06-7.41 (9H, m), 7.51-7.57 (1H, m)

【0299】実施例283~298

国際公開WO93/07129号明細書に記載の方法と同様にして、実施例283~298の化合物を得た。これらを表36乃至表37に示す。

【表36】

实施例	A	R ¹	B	R ²	V	W	熔点(℃)
283			CH		C-Me	N	275~279
284			CH		C-Me	N	156~160 (分解)
285			CH		C-Me	N	134~137
286			CH		C-Me	N	160~163 (分解)
287			CH		C-Me	N	177~180 (分解)
288			CH		C-Me	N	268~273 (分解)
289			CH		C-Me	N	271~273
290			CH		C-Me	N	287~290
291			CH		C-Me	N	212~215
292			CH		CH	CH	248~249

【0300】

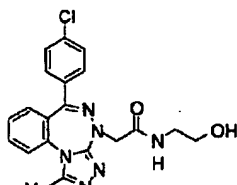
【表37】

実施例	A	R ¹	B	R ²	V	W	融点(℃)
293			CH		C-Me	N	272~274
294			CH		C-Me	N	257~259
295			C-CO ₂ Et		C-Me	N	163~166 (分解)
296					C-Me	N	249~251
297					C-Me	N	257~259
298			CH		C-Me	N	263~265

【0301】実施例299（第44工程）

4-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)アセトアミド

【化149】



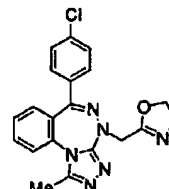
実施例210に記載の4-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イル]酢酸(1.06gより)、エタノールアミン(209μl)より、実施例67と同様にして、表記化合物(940mg)を得た。

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.61(3H, s), 3.20-3.80(5H, m), 4.54(2H, s), 7.10-7.80(9H, m)

【0302】実施例300（第45工程）

6-(4-クロロフェニル)-4-(4,5-ジヒドロオキサゾール-2-イルメチル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

【化150】



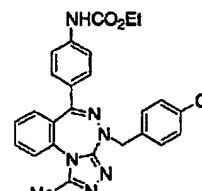
実施例299で得られた4-[6-(4-クロロフェニル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-4-イル]-N-(2-ヒドロキシエチル)アセトアミド(250mg)より、実施例115と同様にして、表記化合物(189mg)を得た。但し、精製はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒;クロロホルム:メタノール=10:1)を用いた。

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.59(3H, s), 3.88(2H, t, J=9.4Hz), 4.28(2H, t, J=9.4Hz), 7.20-7.80(8H, m)

【0303】実施例301（第9工程）

4-[4-(4-クロロベンジル)-1-メチル-4H-2,3,4,5,10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]フェニルカルバミン酸 エチルエステル

【化151】



実施例44で得られた4-[4-(4-クロロベンジ

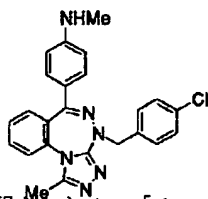
ル) -1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]安息香酸(4.0g)より、実施例47と同様にして、表記化合物(3.48g)を得た。但し、tert-ブチルアルコールの代わりにエタノール(20ml)を用いた。

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 1.31(3H, t, J=7.2Hz), 2.61(2H, s), 4.23(2H, q, J=7.2Hz), 4.87-5.10(2H, m), 6.83(1H, s), 7.24-7.39(11H, m), 7.60-7.65(1H, m)

【0304】実施例302(第52工程)

4-(4-クロロベンジル)-1-メチル-6-(4-メチルアミノフェニル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン

【化152】



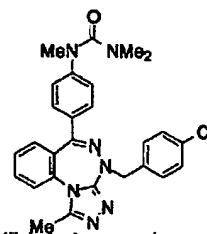
実施例301で得られた4-[4-(4-クロロベンジル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]フェニルカルバミン酸 エチルエステル(1.50g)のテトラヒドロフラン(15ml)液を、氷冷下、水素化リチウムアルミニウム(140mg)のテトラヒドロフラン懸濁液に5分間かけて滴下し、室温で3時間攪拌した。反応液を氷冷し、水(0.14ml)及びテトラヒドロフラン(3ml)の混合液を加えた後、4N水酸化ナトリウム水溶液(0.14ml)、水(0.42ml)を順次加えた。室温で20分間攪拌した後、不溶物を濾別した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をクロロホルムに溶解させ、飽和塩化ナトリウム水溶液(20ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別し、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、クロロホルム：メタノール=98：2～97：3溶出液より、表記化合物(874mg)を淡黄色不定形固体として得た。

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.60(3H, s), 2.85(3H, s), 4.01(1H, br s), 4.86-5.06(2H, m), 6.50(2H, d, J=8.7Hz), 7.21-7.36(9H, m), 7.58-7.63(1H, m)

【0305】実施例303(第53工程)

3-[4-[4-(4-クロロベンジル)-1-メチル-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン-6-イル]フェニル]-1, 1, 3-トリメチルウレア

【化153】



実施例302で得られた4-(4-クロロベンジル)-1-メチル-6-(4-メチルアミノフェニル)-4H-2, 3, 4, 5, 10b-ペンタアザベンゾ[e]アズレン(824mg)及びトリエチルアミン(583mg)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に、氷冷下、トリホスゲン(228mg)を加え、室温で1時間攪拌した。再び氷冷した後、2Mジメチルアミン-テトラヒドロフラン溶液(4.80ml)を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を0.3N塩酸(50ml)に注ぎ、酢酸エチル(100ml)で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30ml)、飽和塩化ナトリウム水溶液(30ml)で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾別後、濾液を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに供し、酢酸エチル：メタノール=96：4～クロロホルム：メタノール=95：5溶出液より、表記化合物(292mg)を淡黄色不定形固体として得た。

¹H NMR(300MHz, δ ppm, CDCl₃) 2.61(3H, s), 2.72(6H, s), 3.22(3H, s), 4.88-5.10(2H, m), 6.97(2H, d, J=7.2Hz), 7.25-7.42(9H, m), 7.61-7.67(1H, m)

【0306】試験例

次に、本発明化合物の生物活性について試験した。

試験例1

ヒトT細胞株(HPB-ALL)のFasリガンド産生抑制

HPB-ALLはヒト白血病患者から樹立された、CD4陽性、恒常的・機能的Fas陽性ヒトT細胞株である。HPB-ALLはFasリガンド様のCH-11抗体〔米原ら、ジャーナル オブ エクスペリメンタル メディシン、169巻、1747～1756頁(1989年)〔J. Exp. Med., 169, 1747-1756 (1989)〕の添加により、アポトーシス型細胞死を起こす。この細胞にPMA(4-α-Phorbol-12-myristate-13-acetate)とイオノマイシンを同時添加した時、顕著なFasリガンドの産生とそれに伴うアポトーシスが起こる。

ヒトFasリガンドの検出

HPB-ALL細胞を10%FCS(ウシ胎児血清)/RPMI 1640培地で培養した。この後、試験化合物を最終濃度0.01～10μMになるように加え、PMAとイオノマイシンを各最終濃度10ng/ml、2μg/mlになるように加えた。さらにメタロプロテアーゼ阻害剤を最終濃度10μM添加した。5時間の培養後、ヒトFasリガンド特異的マウスモノクローナル抗体と蛍光標識抗マウス抗体で細胞表面Fasリガンドを染色した。検出はフロー

サイトメーター〔ベクトンディッキンソン(Becton Dickinson)社〕を用いて行った。この結果を表38に IC_{50} 値で示した。

【0307】

【表38】

表38 ヒトT細胞株(HPB-ALL)のFasリガンド産生抑制活性

実施例	$IC_{50}(\mu M)$	実施例	$IC_{50}(\mu M)$	実施例	$IC_{50}(\mu M)$
7	0.2	75	0.1	180	0.3
69	0.1	87	0.06		

【0308】試験例2

ヒトT細胞株(HPB-ALL)のアポトーシス抑制活性

試験化合物を最終濃度0.01~10 μM になるようにHPB-ALLに加え、PMAとイオノマイシンを各最終濃度10ng/ml、2 μg /mlになるように加えた。15時間の培養後、生細胞の検出を行った。

生細胞の検出

アポトーシスの抑制活性は細胞の生存を指標に行った。

即ちMTT〔3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphe-

nyltetrazolium bromide〕と同様の機能を有するWST-1〔4-[3-(4-Iodophenyl)-2-(4-nitrophenyl)-2H-5-tetrazolio]-1,3-benzenedisulfonate、ベーリンガーマンハイム(Boehringer Mannheim)社〕を用いて行った。WST-1の添加後4時間培養し、吸収波長450nmの吸光度測定により検出した。この結果を表39に IC_{50} 値で示した。

【0309】

【表39】

表39 ヒトT細胞株(HPB-ALL)のアポトーシス抑制活性

実施例	$IC_{50}(\mu M)$	実施例	$IC_{50}(\mu M)$	実施例	$IC_{50}(\mu M)$
5	0.02	17	0.4	107	0.5
6	0.02	19	0.4	109	0.2
7	0.05	28	0.4	111	0.2
8	0.03	67	0.02	115	0.1
9	0.09	69	0.02	142	0.2
11	0.1	70	0.04	180	0.3
13	0.2	80	0.05	287	0.3
15	0.2	85	0.1		
16	0.2	86	0.2		

【0310】試験例3

ヒト末梢血単核球細胞(PBMC; Peripheral Blood Mononuclear Cell)からのTNF- α 産生抑制活性

ヒトPBMCの分離と培養

ヘパリン含有輸血バッグを用いて採血した健常人血液からFicoll-Paque〔商品名、ファルマシアバイオテック(Pharmacia Biotech)社〕を用いPBMC画分を分離した。この細胞(PBMC)を10%FCS(ウシ胎児血清)/RPMI1640培地で培養した。この後、試験化合物を最終濃度0.01~10 μM になるように加え、LP

S(リポポリサッカライド; lipopolysaccharide)を最終濃度10 μg /mlになるように加えた。24時間培養した上清を分取し、-80℃にて凍結保存した。

TNF- α の測定

測定当日、培養上清を解凍し、TNF- α 含有量をELISA〔アマシヤム(Amersham)社〕を用い定量した。方法はELISAキットの測定法に従った。この結果を表40に IC_{50} 値で示した。

【0311】

【表40】

表40 ヒトPBMCからのTNF- α 産生抑制活性

実施例	IC ₅₀ (μ M)	実施例	IC ₅₀ (μ M)	実施例	IC ₅₀ (μ M)
5	0.06	16	0.3	85	0.4
6	0.05	17	2	86	0.7
7	0.1	19	0.07	107	1
8	0.3	28	0.2	109	0.5
9	0.1	67	0.05	111	0.5
11	0.4	69	0.04	115	0.4
13	0.3	70	0.08	142	0.1
15	0.2	80	0.2	180	0.1

【0312】試験例4

ヒト末梢血単核球細胞(PBMC; Peripheral Blood Mononuclear Cell)からのIL-2産生抑制活性

ヒトPBMCの分離と培養

ヘパリン含有輸血バッグを用いて採血した健康人血液からFicoll-Paque(商品名)を用いPBMC画分を分離した。この細胞(PBMC)を10%FCS(ウシ胎児血清)/RPMI1640培地で培養した。この後、試験化合物を最終濃度0.01~10 μ Mになるように加え、con A(コンカナバリンA; concanavalin A)を最終濃

度10 μ g/mlになるように加えた。15時間培養した上清を分取し、-80℃にて凍結保存した。

IL-2の測定

測定当日、培養上清を解凍し、IL-2含有量をELISA【カイマン(CAYMAN)社】を用いて定量した。方法はELISAキットの測定法に従った。この結果を表41にIC₅₀値で示した。

【0313】

【表41】

表41 ヒトPBMCからのIL-2産生抑制活性

実施例	IC ₅₀ (μ M)	実施例	IC ₅₀ (μ M)	実施例	IC ₅₀ (μ M)
5	0.5	16	3	85	>10
6	0.6	17	>10	86	4
7	1	19	8	107	7
8	7	28	4	109	>10
9	3	67	0.6	111	9
11	3	69	0.6	115	7
13	2	70	0.4	142	8
15	2	80	2	180	2

【0314】試験例5

ヒトPBMCのHIV-1増殖抑制活性

健康人末梢血液から分離したPBMCを2 μ g/mlのPHA(フィトヘマグルチニン; Phytohemagglutinin)で刺激した。3日後、試験化合物を最終濃度0.001~20 μ Mになるように加え、HIV-1をm.o.i(multiplicity of infection)=0.1にて感染させた。7日間培養後、H

IV-1増殖は上清中のHIV-1抗原p24量をantigen capture ELISA(Cellular社)により測定し、検出した。方法はELISAキットの測定法に従い、結果を表42にIC₅₀値で示した。

【0315】

【表42】

表42 ヒトPBMCのHIV-1増殖抑制活性

実施例	IC ₅₀ (μ M)	実施例	IC ₅₀ (μ M)	実施例	IC ₅₀ (μ M)
5	0.25	11	2.4	70	0.074
6	0.071	15	0.23	105	0.25
7	0.11	32	0.012	109	0.95
8	0.011	67	0.07	180	0.18
9	1.1	69	0.15		

【0316】試験例6

Con A刺激による生体内FasリガンドmRNA上昇の抑制活性

マウスの脾臓細胞をcon A(concanavalin A)で刺激すると、細胞内のFasリガンドmRNA量が増加する【ジャーナル オブ イミュノロジー, 154巻, 3

806~3813頁(1995年)[J. Immunol., 154, 3806-3813 (1995)]。又、マウスにcon Aを静脈投与すると、TNF- α 、INF- γ 等の血中濃度が上昇する[ジャーナル オブ エクスペリメンタル メディシン, 179巻, 1529~1537頁(1994年)[J. Exp. Med., 179, 1529-1537 (1994)]]。本発明者らはこの時、肝、脾臓中のFasリガンドmRNA量が増加することを見出した。マウスは正常体においても肝細胞膜上に高頻度でFasを発現しており[ネイチャー, 364巻, 806~809頁(1993年)[Nature, 364, 806-809 (1993)]]、Fas-Fasリガンドシステムが肝障害の一因となっている可能性が示唆されている[ネイチャー メディシン, 3巻, 409~413頁(1997年)[Nature med., 3, 409-413 (1997)]]。

【0317】7週齢、雌性C57BL/6マウスに、0.5%CMC-Na(カルボキシメチルセルロースナ

トリウム)に懸濁した試験化合物を10mg/kgの用量で経口投与した。1時間後、生理食塩水で調製したcon Aを15mg/kgの用量で静脈内投与した。さらに1時間後、脾臓を摘出し液体窒素で急速冷凍し-80℃保存した。常法に従い脾臓中よりmRNAを抽出し、³²PラベルRT-PCR法によりマウスFasリガンドmRNAを増幅した。検出はノーザンブロッティングの後、ドットの³²PカウントをBAS2000(富士フイルム社)デンシトロメーターを用いて行った。又、HPRT(ヒポキサンチンホスホリボシルトランスフェラーゼ; Hypoxanthinephosphoribosyltransferase)量を対照とし、補整を行った。0.5%CMC-Na投与群の脾臓中マウスFasリガンドmRNA上昇に対する試験化合物投与群の抑制率(阻害%)を算出し、その結果を表43に示した。

【0318】

【表43】

表43 Con A刺激による生体内FasリガンドmRNA発現上昇の抑制活性

実施例	抑制(%)	実施例	抑制(%)	実施例	抑制(%)
5	77	8	87	69	89
6	74	9	77	180	43
7	73	67	67		

【0319】試験例7

マウスcon A肝炎の抑制活性

7週齢、雌性C57BL/6マウスに0.5%CMC-Na(カルボキシメチルセルロースナトリウム)に懸濁した試験化合物を、10mg/kgの用量で経口投与した。直ちに、生理食塩水で調製したcon A(concanavalin A)を10mg/kgの用量で静脈内投与した。24時間後、眼底より採血を行い、遠心分離後した。血漿画分を希釈

しALT(アラニンアミノトランスフェラーゼ; Alanine aminotransferase)(GPT)を測定し、0.5%CMC-Na投与群の血中GPT増加に対する試験化合物投与群の抑制率(阻害%)を算出し、その結果を表44に示した。

【0320】

【表44】

表44 マウスCon A肝炎の抑制活性

実施例	抑制(%)	実施例	抑制(%)	実施例	抑制(%)
5	63	16	68	85	55
6	52	17	52	86	53
7	83	19	47	107	68
8	68	28	61	109	67
9	69	67	83	111	71
11	72	69	82	142	43
13	55	70	82	180	32
15	68	80	58		

【0321】

【発明の効果】本発明に係る前記一般式〔I〕で示される化合物は、上記試験例からも明かな通り、Fasリガンド産生抑制活性、TNF- α 産生抑制活性、FasリガンドmRNA上昇抑制活性を有し、それに基づく優れたアポトーシス抑制活性を有すると共に、HIV増殖抑制活性、肝炎抑制活性等を有する。しかも、T細胞増殖活性及びアポトーシス阻害活性を有するIL-2の産生

に対しては極めて弱い抑制活性しか示さない。それ故、本発明に係る一般式〔I〕で示される化合物は、HIV等に対する抗ウイルス作用をも合わせ持つ。従って、これらの化合物は過剰のアポトーシスが原因で起こる疾患、例えばエイズ、肝炎、GVHD、自己免疫疾患、潰瘍性大腸炎等の予防及び治療に有効であると考えられる。本発明化合物は抗ウイルス作用を有することから、極めて有用な抗ウイルス薬となることが期待される。

【化 5 1】



【化 5 1】



フロントページの続き

(72)発明者 馬場 昌範
鹿児島県鹿児島市皇徳寺台 3 丁目 54 番 19 号